Klinische und experimentelle Untersuchungen zur Behandlung der Urogenitaltuberkulose mit Rifampicin

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Hans-Peter Roth

Saarbrücken

1971

Druck:
Universitätsbibliothek Saarbrücken

Aus der Urologischen Klinik der Universität des Saarlandes
Direktor: Prof. Dr. med. C. E. ALKEN

KLINISCHE UND EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR BEHANDLUNG DER UROGENITALTUBERKULOSE MIT RIFAMPICIN

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N
zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1971
vorgelegt von

Hans-Peter Roth
geb. am 26.4.1943 in Ortenberg

Dekan: Prof. Dr. med. H. KULENKAMPFF
Referent: Priv. Doz. Dr. med. K. KÖNIG

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Promotionsprüfung wurde am 23.11.71 abgelegt.

Meiner Frau Monica

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung und Zielsetzung	1
Strukturformel des Rifampicin (RMP)	4
Beschreibung und Entwicklung des RMP	5
KLINISCHER TEIL	
Darstellung der eigenen Befunde	
Beobachtungsgut und Methodik	7
Beispiel eines Prüfungsblattes RMP-Monotherapie	9
Beispiel eines Prüfungsblattes RMP-Kombinationstherapie im Anschluß an RMP-Monotherapie	11
Beispiel eines Prüfungsblattes sofortige Kombinationstherapie	13
Patientengut, Alter	15
Therapiedauer	16
Andere verabreichte Tuberkulostatika	17
Klinische Ergebnisse	17
RMP Monotherapie	18
RMP Kombinationschemotherapie	22
Vorbehandelte UGT, die mit RMP in Monotherapie neu begonnen wurden	23
Prüfung des RMP in Monotherapie auf Lebertoxizität	24
Prüfung des RMP in Kombinationstherapie auf Lebertoxizität	24
Beobachtungen von Resistenzentwicklungen bei RMP	27
Nebenwirkungen bei RMP Monotherapie	28

Seite

Nebenwirkungen in Kombinationstherapie 28

Sonstige Beobachtungen der RMP Monotherapie 29

EXPERIMENTELLER TEIL

Spezielle Zielsetzung der experimentellen Studie 3o

Beobachtungsgut und Methodik 3o

Experimentelle Ergebnisse 35

Tabelle 1. Versuchsgruppe, Applikation von 3oo mg H^3-(pip)-RMP i.v. 36

Tabelle der radiometrischen Plasmakonzentrationen 37

Tabelle der radiometrischen Harnausscheidungen 38

Gesamtradioaktivitätsgehalt in Gewebeproben 39

Graphische Abbildungen der radiometrischen Plasma- und Harnausscheidungen 42

Plasmakonzentration und Halbwertszeitbestimmungen von unverändertem H^3-(pip)-RMP 46

Gesamtplasmakonzentration und Halbwertszeitbestimmungen des H^3-(pip)-RMP

Tabelle der 2. Versuchsgruppe, Applikation von 6oo mg H^3-(pip)-RMP oral 48

Tabelle der radiometrischen Plasmakonzentrationen bei schon vorbehandelten Patienten mit RMP 49

Tabelle der radiometrischen Harnausscheidung bei schon vorbehandelten Patienten mit RMP 5o

Graphische Darstellungen der radiometrischen Plasma- und Harnkonzentrationen 51

Seite

Plasmakonzentrationen und Halbwertszeiter-
mittlungen von unverändertem H^3-(pip)-RMP 55

Gesamtplasmakonzentrationen und Halbwerts-
zeitbestimmungen 56

Zusammenfassung der Ergebnisse (RMP-Wirkstoff-
konzentrationen, T 5o%, Analysen; Kaverneninhalt,
Kavernenwand, Nieren und Uretergewebe) der
3. Versuchsgruppe 57

Tabelle 3. Versuchsgruppe, Applikation von
6oo mg H^3-(pip)-RMP oral 6o

Radiometrische Konzentrationen im Plasma, Kavernen-
flüssigkeit, Kavernenwand, Niere und Ureter 61

Tabelle der radiometrischen Harnausscheidungen 62

Abbildungen Plasmakonzentrationen, Halbwertszeit-
bestimmungen und radiometrische Harnausscheidungen 63

Diskussion und Schlußfolgerungen 65

Zusammenfassung 72

Literaturverzeichnis 76

Lebenslauf

Danksagung

Einleitung

Die Urogenitaltuberkulose (UGT) steht in der Bundesrepublik an erster Stelle der extrapulmonalen Tuberkuloseformen mit einem Anteil von etwa 3o% (KÖNIG et al., 1967).
Eine wesentliche Problematik der Tuberkulosebehandlung ist, und zwar in Folge der notwendigen Mehrfachkombinationen und der häufigen Resistenzen sowie verschiedener toxischer Nebenwirkungen und Kreuzresistenzen, die bei einigen Organtuberkulosen bestimmte Tuberkulostatika von vorneherein ausschließen, neue Präparate zu entwickeln, um eine möglichst breite Auswahl wirksamer Medikamente zur Verfügung zu haben, um gezielt wirksam mehrfach zu kombinieren.
Speziell bei der UGT ergibt sich die Problematik, nephrotoxische Medikamente auszuschließen, andererseits bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion Kumulationserscheinungen zu vermeiden, um eine verstärkte Toxizität zu verhindern.
In wieweit bei der Behandlung der UGT mit Rifampicin 3-(4-methyl-piperazinyl-iminomethyl) rifamycin SV (CIBA) in Monotherapie aber auch in Kombination mit den verschiedensten Tuberkulostatika eine Wirksamkeit des Medikamentes vorliegt, eventuell Nebenwirkungen auftreten, auch unter Berücksichtigung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, soll im Rahmen dieser Untersuchung nachgewiesen werden.
Das Medikament Rifampicin wird zum Teil über das Leber-Gallen-System, zum Teil durch die Nieren eliminiert

(FURESZ et al., 1967).

In erster Linie interessiert hier, wie sich das Medikament bei verschiedenen Graden der Nierenfunktionsstörungen unter Berücksichtigung einer eventuellen pathologischen Leberfunktion verhält.

Weiterhin wurde bei den klinischen Untersuchungen beachtet, ob eventuelle Primärresistenzen, Resistenzentwicklungen, Unverträglichkeiten, Toxizitäten, die sich anhand von Laborwerten wie Differentialblutbild, Überwachung der Leberfunktion und Urinsediment erkennen lassen, aufgetreten sind.

Bei der experimentellen Studie wurde mit radioaktiv markiertem Rifampicin, welches vor Operationen intravenös oder oral appliziert wurde, an operativ entfernten tuberkulösen Nieren sowie Ureteren die Penetrationsfähigkeit des Medikamentes in das Nieren- und Uretergewebe, sowie der Gehalt an markiertem Rifampicin in der Kavernenwand und im Kaverneninhalt beobachtet.

Außerdem wurden Halbwertszeitbestimmungen des Medikamentes bei verschiedenen Graden der Nierenfunktionsstörung, sowie bei eventuell eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt.

Diese Untersuchung ist von besonderer klinischer Bedeutung, da viele Patienten mit Nierentuberkulose und teilweise auch solche mit Lungentuberkulose eine Nierenfunktionseinschränkung aufweisen und bei renalem Ausscheidungsmodus die Gefahr der Kumulation besteht, wenn die Dosierung nicht der Halbwertszeit angepaßt ist.

Zuletzt sollte festgestellt werden, ob ein Unterschied in der Geschwindigkeit der Konzentrationsabnahme des Rifampicin im Plasma zwischen unvorbehandelten und unterschiedlich lang vorbehandelten Personen besteht.

Strukturformel des Rifampicin

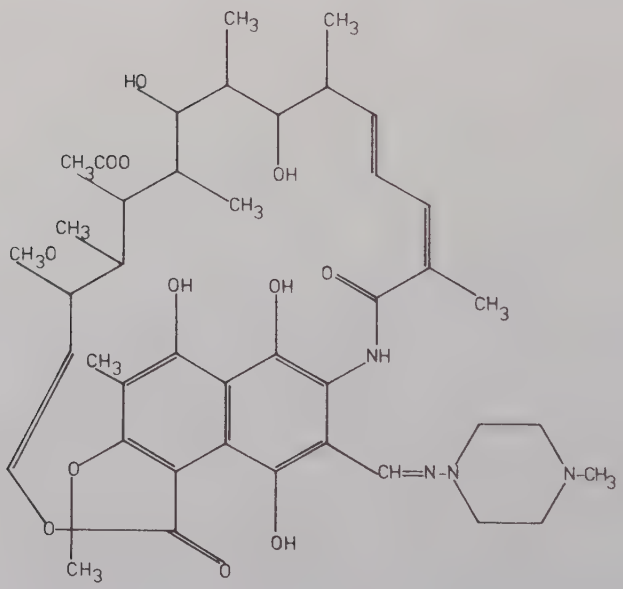


Abbildung 1

Beschreibung und Entwicklung des Rifampicin (= Rimactan)

Zusammensetzung

3-(4-methyl-piperazinyl-iminomethyl) rifamycin SV

Charakteristik

RMP stellt ein neues, halbsynthetisches Antibiotikum dar, das oral voll wirksam ist und einen neuartigen Wirkungs- und Ausscheidungsmechanismus besitzt (SPRING et al., 1967). Es ist hochwirksam gegen grampositive Bakterien und Mycobakterium tuberculosis sowie andere Mycobakterien. Experimentell liegt die bakterizide Aktivität gegenüber Mycobakterium tuberculosis in der Größenordnung des INH, also weit über derjenigen der anderen üblichen Tuberkulostatika (PALLANZA et al., 1967) und (ARIOLI et al., 1967).

Entwicklung

Anhand einer kurzen Schilderung der Entstehungsgeschichte des Rifampicin kann gezeigt werden, wie man schrittweise vorangekommen ist. Am Beginn stand die gesicherte Tatsache, daß ein von einer italienischen Arbeitsgruppe isoliertes Fermentationsprodukt aus Streptomyces mediterranei in Form des als Rifamycin SV bezeichneten Antibiotikums bei verschiedenartigen Infekten und bei Tuberkulose Heilwirkung besaß. Das gab Anlaß, dieses Antibiotikum weiter zu entwickeln. Die Vorbedingung hierfür, die Aufklärung der chemischen Struktur, wurde in Zürich am Institut von Prof. Prelog, im Jahre 1963 geschaffen. Bis 1965 sind dann bei der Firma CIBA AG Basel und bei der Firma LEPETIT Mailand weit über 5oo Derivate hergestellt und geprüft worden. Die primäre Prüfung all dieser Derivate erstreckte sich auf den mikrobiologischen Hemmversuch in vitro und auf den chemotherapeutischen Versuch an der infizierten Maus. Die antibakterielle Aktivität in vitro sowie die wirksame Dosis am Tier variierten im Bereich eines loo-fachen Faktors. Generell erwiesen sich die Präparate mit höherer antibakterieller Aktivität auch als wirksamer im Tierversuch. Das Rifampicin gehörte zu den Derivaten mit maximaler In-vitro- und In-vivo-Wirksamkeit. Dann wurden diejenigen Derivate herausgesucht, welche bei oraler Applikation möglichst so wirksam waren wie bei parenteraler. Während beim Vergleichspräparat Rifamycin SV das Verhältnis der oralen zur parenteralen äquieffektiven Dosis lo : 1 betrug, fand sich unter

anderem das RMP mit einem Verhältnis von nahezu 1 : 1 (KRADOLFER, 1968).
RMP besitzt eine mittlere Verweildauer im Organismus (Halbwertszeit 3,4 Stunden) (KEBERLE et al., 1967). Es unterscheidet sich deutlich vom Rifamycin SV, dessen rasche Elimination aus dem Organismus bekannt ist.

Darstellung der eigenen Befunde

Aufgrund der klinischen Untersuchungen bei Lungentuberkulose mit Rifampicin von KASPAR et al., 1967; HOFMANN, 1968; DADDI et al., 1966; VERBIST et al., 1967; REIMERS, 1969; VIRCHOW et al., 1967 hat sich RMP als offensichtlich wirksames Medikament bei tuberkulösen Erkrankungen herausgestellt.

Unseres Wissens sind weder klinische noch experimentelle Untersuchungen mit RMP bei UGT vorgenommen worden. Aus diesem Grunde führte ich zunächst eine klinische Studie mit insgesamt 9o Patienten durch.
6o Patienten, und zwar je nach klinischem Befund, wurden mindestens 6 Wochen mit RMP in Monotherapie behandelt; die übrigen 3o Patienten beginnend mit RMP in Kombination mit anderen Tuberkulostatika. Um in jedem Falle eine sicher wirksame Therapie zu gewährleisten, wurde nach Beendigung der Monotherapie bei 48 Patienten eine Kombinationsbehandlung mit zusätzlich zwei bis drei Tuberkulostatika durchgeführt.
Zur exakteren Beurteilung unterteilte ich das Patientengut in drei Gruppen:

1. RMP-Behandlung in Monotherapie.
2. Fortsetzung der Monotherapie-Patienten mit Kombinationschemotherapie mit RMP und weiteren Tuberkulostatika.
3. Sofortige Kombinationschemotherapie mit RMP und

weiteren Tuberkulostatika.

Zu diesen drei vorgenannten Gruppen, die zur besseren Beurteilung des RMP (+) angelegt wurden, führe ich je ein Beispiel meiner klinischen Prüfungsbogen an.

+ Die Firma CIBA AG Basel stellte uns freundlicherweise das Medikament RMP zur Verfügung.

KLINISCHER TEIL

Prüfungsblatt - Monotherapie
Fall einer schon vorbehandelten Tuberkulose

Patient: B. L., geb. 12.9.21
Geschlecht: m. Alter: 48 J. Gewicht: 68 kg

Diagnose: Nierentbc rechts, Prostatatbc, Hodentbc links
Krankheitsdauer: UGT seit 1967, seit 1944 Lungentbc, seit 1954 Hüftgelenkstbc.
Bisherige Behandlung:

X Streptomycin	Dosis 1g/die	Dauer	11.5.68-18.5.68 u.23.7.68-Dez. 68
X INH	Dosis 5oo ml I./die	Dauer	11.5.68-1o.6.68
PAS	Dosis	Dauer	

Andere:

1. Myambutol	Dosis 16oo mg/die	Dauer	22.5.68-12.6.68
2. Isoxyl	Dosis 6 g/die	Dauer	23.7.68-Dez. 68
3. Neoteben	Dosis 5oo mg/die	Dauer	23.7.68-Dez. 68

Rifampicinbeh. Dosis 6oo mg/die Dauer 24.1.69-3o.3.69

Mit welchen anderen Tuberkulostatika wurde Rif. kombiniert?

1.	Dosis	Dauer
2.	Dosis	Dauer
3.	Dosis	Dauer

Wurden sonstige Behandlungen durchgeführt? (z.B.Operation, Pneumothorax)
1944 Thorakoplastik 14.5.68 Ablatio testis links

Resultat der Behandlung

X Erfolg	Kriterien:	Klinische Beurteilung	X
		Röntgenolog.Beurteilung	
		Laborresultate	
		Negativierung	X
Mißerfolg		Unverträglichkeit	
		Unwirksamkeit	
		Andere Gründe	

Ergebnisse der Kultur- und Tierversuche, die anhand von Urinsediment spezifisch auf Tbc angelegt wurden.

Datum	Mai-Nov.68	16.1.69	28.3.69	April 69
Kultur	+++ +++	+	neg.neg.neg.neg.	
Tierversuch	+ +	++	neg.neg.	neg.

Kommentar:

Vor der RMP-Monotherapie bestand nachgewiesene Streptomycinresistenz. Die angelegten Kultur- und Tierversuche nach Beendigung der Monotherapie ergaben negative Befunde. Während der Therapie ergab sich ein Anstieg der Serumtransaminasen, der sich aber unter Kombinationstherapie bei gleicher Weiterdosierung wieder normalisierte. Siehe Prüfungsblatt - Kombinationstherapie.

Prüfungsblatt

Patient B. L. Laboruntersuchungen

Datum		18.1.69	22.2.	27.2.	lo.3.
	Normalwerte	vor d.Behandl.			
BSG	3-8/6-16	2/4	2/6	2/6	1/4
Hb	16 ± 2,o	17,9	19,4	18,4	16,7
Erythroz.	5,4± o,8	5,25	5,82	5,48	5,o
Hb_E	29-35	34	33,2	33,6	33
Leuco	45oo-8ooo	995o	lo2oo	74oo	66oo
stab.k.	o-3		5	3	1
segm.k.	6o-7o	66	71	69	67
eos.	1-5	3	4	3	1
baso.	o-1	-	-	1	-
Lympho.	2o-3o	31	2o	23	31
Mono.	2-6	-	-	1	-
Bilirubin dir.+indir.	1,o				
Harnstoff	bis 2o	19	24	23	32
Blutzucker					
Alk.Phosph.	2o-48 iU	18,9			
Bromthalein	bis 5%	2,2%			
SGOT m.U.	bis 13	12,o	25,5	29,5	23,3
SGPT m.U.	bis 13	12,7	31,7	38,o	23,3
Kreatinin	bis 1,2	1,1	1,o	1,2	1,3
Kreatinin-Clearance in mg%	bis 9o	78,5			
Urin					
Reaktion		6,4	5,4		5,8
Spez.Gew.	lo12-lo24	lo16			
Eiweiß	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
Zucker	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
Sediment					
Leuco.	o-4	3-4	1-2	2-3	1-3
Erythro.	o-4	vereinzelt	-	-	-
Zyl.					
Epithel.		vereinzelt Plattenepithel	vereinz. Pl.	vereinz. Pl.	-

Prüfungsblatt - Kombinationstherapie im Anschluß an die Monotherapie

Patient: B. L., geb. 12.9.21
Geschlecht: m. Alter: 48 J. Gewicht: 68 kg

Diagnose: Nierentbc rechts, Prostatatbc,
Krankheitsdauer: UGT seit 1967, seit 1944 Lungentbc, seit 1954 Hüftgelenkstbc.
Bisherige Behandlung: Siehe Prüfungsblatt Monotherapie Seite 9

Streptomycin	Dosis	Dauer
INH	Dosis	Dauer
PAS	Dosis	Dauer
Andere:		
1.	Dosis	Dauer
2.	Dosis	Dauer
3.	Dosis	Dauer

Rifampicinbeh. Dosis 600 mg/die Dauer 4.4.69----- +
Mit welchen anderen Tuberkulostatika wurde Rif. kombiniert?

1. Ogostal	Dosis 1 g/die i.m.	Dauer 4.4.69----- +
2. Myambutol	Dosis 1600 mg/die	Dauer 4.4.69----- +
3.	Dosis	Dauer

Wurden sonstige Behandlungen durchgeführt? (z.B.Operation, Pneumothorax)

Siehe Prüfungsblatt Monotherapie Seite 9

Resultat der Behandlung

X Erfolg	Kriterien:	Klinische Beurteilung	X
		Röntgenolog. Beurteilung	
		Laborresultate	X
		Negativierung	
Mißerfolg		Unverträglichkeit	
		Unwirksamkeit	
		Andere Gründe	

Ergebnisse der Kultur- und Tierversuche, die anhand von Urinsediment spezifisch auf Tuberkulose angelegt wurden.

Datum	3.6.69	15.7.69	16.9.69
Kultur	neg.	neg.	neg.
Tierversuch	neg.neg.	neg.neg.	neg.neg.

Kommentar:

Alle angelegten Kulturen und Tierversuche fielen weiterhin negativ aus. Unter der Kombinationschemotherapie bei gleicher Dosierung des Rifampicins wie unter Monotherapie normalisierten sich die erhöhten Serumtransaminasen. Es traten keine Nebenwirkungen unter Kombinationstherapie auf.
+ Die Chemotherapie läuft in gleicher Dosierung noch weiter.

Prüfungsblatt - Kombinationstherapie

Patient B. L.			Laboruntersuchungen			
Datum			5.69	3.6.	15.7.	16.9.
	Normal-werte	Vor der Behandl.				
BSG	3-8/6-16		2/4	2/6	4/1o	4/7
Hb	16± 2,o		17,9	16,9	16,1	17,6
Erythroz.	5,4±o,8		5,25	5,52	4,8o	5,6
Hb_E	29 - 35		3o,4	33,3	33,o	3o,6
Leuco	45oo-8ooo		995o	734o	68oo	81oo
stab.k.	o-3			2	3	4
segm.k.	6o-7o			66	7o	73
eos.	1-5			2	3	
baso.	o-1			-	-	-
Lympho.	2o-3o			3o	27	22
Mono.	2-6					
Bilirubin dir.+indir.	bis 1,o					
Harnstoff	bis 2o		19		2o	
Blutzucker						
Alk.Phosph.						
Bromthalein	bis 5%					
SGOT m.U.	bis 13					
SGPT m.U.	bis 13			1o,6	14,8	8,5
Kreatinin	bis 1,2		1,1		1,3	
Kreatinin-Clearance in mg%	bis 9o					
Urin						
Reaktion				6,7		
Spez.Gew.	1o12-1o24					
Eiweiß	neg.		neg.		neg.	
Zucker	neg.		neg.		neg.	
Sediment						
Leuco.	o-4		3-4	2-3	2-3	o-2
Erythro.	o-4		vereinz.	vereinz.	vereinz.	-
Zyl.						
Epithel			-	-	-	-

Prüfungsblatt - Sofortige Kombinationstherapie

Patient: L. K., geb. 16.9.3o
Geschlecht: m. Alter: 38 J. Gewicht: 9o kg

Diagnose: Aktive Nierentbc rechts

Krankheitsdauer: Sicherer positiver Nachweis d. UGT ab 1966

Bisherige Behandlung:

Streptomycin	Dosis		Dauer
INH	Dosis		Dauer
X PAS	Dosis	nicht bekannt	Dauer 1966-Jan. 1968

Andere:

1. Nicoteben	Dosis o,5 g/die	Dauer Okt.66-Jan.68
2. Pasalon	Dosis 12 g/die	Dauer Okt.66-Jan.68
3. Neoteben	Dosis 6oomg/die	Dauer 24.1.68-5.7.68
4. Isoxyl	Dosis 6oomg/die	Dauer 24.1.68-5.7.68

Rifampicinbeh. Dosis 6oomg/die Dauer lo.7.68-21.1.69

Mit welchen anderen Tuberkulostatika wurde Rif. kombiniert?

1. Myambutol	Dosis 16oomg/die	Dauer lo.7.68----- +
2. Ogostal	Dosis 1 g/die i.m.	Dauer lo.7.68-3.11.68
3.	Dosis	Dauer

Wurden sonstige Behandlungen durchgeführt? (z.B.Operation, Pneumothorax)

Resultat der Behandlung

X Erfolg	Kriterien:	Klinische Beurteilung	
		Röntgenolog.Beurteilung	
		Laborresultate	
		Negativierung	X
Mißerfolg		Unverträglichkeit	
		Unwirksamkeit	
		Andere Gründe	X

Ergebnisse der Kultur- und Tierversuche, die anhand von Urinsediment spezifisch auf Tuberkulose angelegt wurden.

Datum	1966	24.7.68	17.9.68	22.1o.68	3.12.	21.1.69
Kultur	+++	+++	neg.	neg.	neg.	neg.
Tierversuch	++	neg.	neg.neg.	neg.neg.	neg.neg.	neg.

Kommentar:

Eine Negativierung der Tuberkelbakteriurie wurde in Kombinationstherapie mit Ogostal, Myambutol und RMP erreicht, nachdem zuvor mit INH und PAS keine Negativierung erreicht werden konnte.
Es traten aber unter Ogostal, Myambutol und RMP Serumtransaminasenerhöhungen bei schon vor Therapiebeginn pathologischen Werten auf. Nach Absetzen des RMP sanken die Serumtransaminasenwerte fast auf die Norm zurück.
+ Weiterbehandlung mit Myambutol.

Prüfungsblatt - Sofortige Kombinationstherapie

Patient L. K. Laboruntersuchungen

Datum 24.7/17.9/22.1o/3.12.68/21.1/RMP abges.

	Normal-werte	Vor der Behandl.					
BSG	3-8/6-16	1/4	5/15	3/5	1/3	1/2	1/3
Hb	16± 2,o	16,5	17,4	18,1	17,6	17,6	2o
Erythroz.	5,4±o,8	5,62	5,53	5,82	5,8	5,9	5,45
Hb_E	29-35	29,3	31,5	31,o	31,1	29,6	32,2
Leuco	45oo-8ooo	1o29o	11	61o	971o	8o5o	9ooo
stab.k.	o-3	5	1	2	1	2	
segm.k.	6o-7o	7o	72	68	62	6o	73
eos.	1-5	-	-	-	-	3	2
baso.	o-1	-	5	-	-	-	-
Lympho.	2o-3o	35	19	3o	37	35	35
Mono.	2-6	-	-	-	-	-	-
Bilirubin dir.+indir.	bis 1,o						
Harnstoff	bis 2o	13	1o	13	17	14	-
Blutzucker							
Alk.Phosph.							
Bromthalein	bis 5%						
SGOT m.U.	bis 13			17	42	25,5	46,5 19
SGPT m.U.	bis 13	34	18,4	17	42,4	29,5	61,2 19
Kreatinin	bis 1,2	o,9	1,o	1,o	o,8	o,8	o,8
Kreatinin-Clearance in mg%	bis 9o						
Urin							
Reaktion			6,4			5,8	5,4
SpezGew.	1o12-1o24		1o2o				
Eiweiß	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
Zucker	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
Sediment							
Leuco	o-4	vereinz.	o-1	o-1		1-2	o-2
Erythro.	o-4	vereinz.	1-2	o-1		1-2	o-2
Zyl.							
Epithel		vereinz.	vereinz.-		-	-	vereinz.

Klinische Ergebnisse der Rifampicin-Behandlung, die sich von Oktober 1967 bis Ende Februar 197o erstreckte.

Patientengut 9o Personen

59 männlich

31 weiblich

Das Durchschnittsalter der männlichen Patienten betrug 47 Jahre.

Das Durchschnittsalter der weiblichen Patienten betrug 42 Jahre.

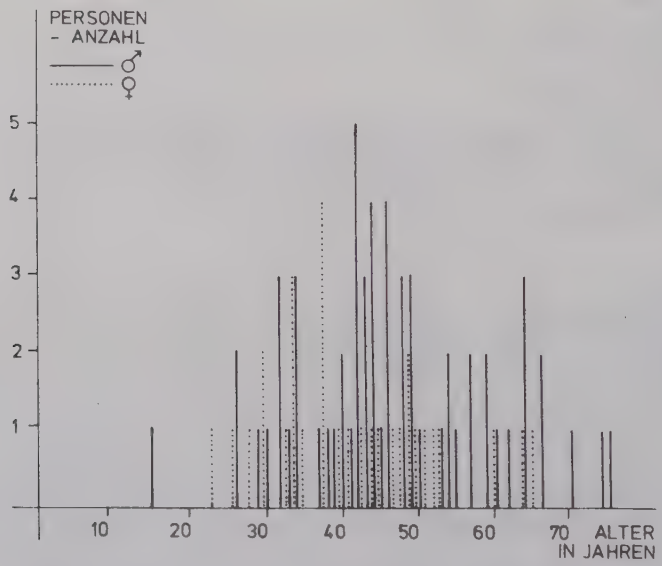


Abbildung 2

Die Abbildung 2 zeigt die Erkrankungshäufigkeit aller männlichen und weiblichen Patienten in Abhängigkeit zum Lebensalter.

6o Patienten wurden mit Rifampicin in Monotherapie behandelt.

Die RMP-Monotherapie wurde mit 6oo mg/die (1 mal 4 Kapseln à 15o mg) morgens nüchtern mindestens 1/2 Stunde vor dem Frühstück durchgeführt.

Die durchschnittliche Behandlungsdauer der 6o Patienten in Monotherapie ergab 7 Wochen.

Die längst Monotherapiedauer erstreckte sich über 31 Wochen. Die kürzeste Monotherapiedauer betrug 3 Wochen.

Von diesen 6o Patienten wurden im Anschluß an die Monotherapie 48 Patienten weiter mit einer Kombinationschemotherapie mit RMP behandelt.

Die durchschnittliche Kombinationstherapiedauer nach der Monotherapie ergab 6 1/2 Monate.

3o Patienten wurden sofort mit Rifampicin in Kombination mit anderen Tuberkulostatika behandelt.

Die Kombinationstherapie mit RMP wurde auch mit 6oo mg/die (1 mal 4 Kapseln à 15o mg), derselben Dosierung wie bei der RMP-Monotherapie, durchgeführt.

Die durchschnittliche Behandlungsdauer der 3o Patienten in Kombinationstherapie ergab 8 Monate und 3 Wochen.

Die längste Kombinationstherapiedauer erstreckte sich über 2 Jahre.
Die kürzeste Kombinationstherapiedauer ergab 9 Wochen.

Somit ergibt sich, daß insgesamt bei 78 Patienten eine Kombinationstherapie mit RMP durchgeführt wurde.

Die durchschnittliche Kombinationstherapiedauer mit RMP erstreckt sich demnach auf 7 Monate und 1 Woche.

Von den insgesamt 78 Patienten, die mit RMP in Kombination mit anderen Tuberkulostatika behandelt wurden, entfielen auf die Kombination:

RMP Myambutol Ogostal	42 Fälle	=	53,9 %
RMP Myambutol INH	14 Fälle	=	18,o %
RMP Myambutol Ogostal INH	12 Fälle	=	15,4 %

RMP Ogostal INH	5 Fälle	=	6,4 %
RMP Streptomycin INH	4 Fälle	=	5,1 %
RMP Myambutol Streptomycin	1 Fall	=	(1,2 %)

Bei einer Kombinationstherapie beliefen sich die Tagesdosierungen bei INH auf durchschnittlich 8 mg/kg, bei Myambutol auf 25 mg/kg per/os; bei Ogostal auf 1 g und bei Streptomycin ebenfalls auf 1 g jeweils intramuskulär appliziert.

Frisch entdeckte Tuberkulosen, die mit einer Rifampicin-Monotherapie begonnen wurden.

Insgesamt 3o Patienten

davon	22 Erfolge	=	73,4 %
	4 Teilerfolge	=	13,3 %
	4 Mißerfolge	=	13,3 %

Bei allen Patienten der Urologischen Klinik in Homburg, die bisher keine tuberkulostatische Chemotherapie bekommen hatten, wurden zunächst an drei aufeinanderfolgenden Tagen spezifische Kulturen und Tierversuche auf Tuberkulose aus dem Sediment

des gesamten Morgenurins angelegt (je Probe eine Kultur und ein Tierversuch).

Diese exakte Diagnostik schien notwendig, um eine möglichst große Ausbeute an positiven Befunden zu garantieren, da nach Untersuchungen von HILL et al., 1966, bei einem einmaligen Kultur- bzw. Tierversuch nur in etwa 30% positive Befunde erzielt werden könne, auch wenn aufgrund der sonstigen Beobachtungen sichergestellt ist, daß eine aktive Tuberkulose vorliegt. Die gleichen Untersucher konnten nachweisen, daß der Prozentsatz der positiven Befunde umso größer ist, je mehr Einzeluntersuchungen durchgeführt wurden.

Nach Abschluß der Monotherapie (nach ca. 6 Wochen) erfolgte die Absetzung der medikamentösen Behandlung für 4 Tage und daran anschließend erneut an 3 aufeinanderfolgenden Tagen Kultur- und Tierversuche. Bei positivem Ausfall der Kulturen oder der Tierversuche auf Tuberkulose wurde in jedem Falle eine Resistenztestung durchgeführt.

In der folgenden Tabelle ist der klinisch erzielte Erfolg, Teil- oder Mißerfolg in Bezug auf die Ausdehnung der tuberkulösen Erkrankung zu ersehen, wobei sich die Aussage Mißerfolg lediglich auf den Beobachtungszeitraum erstreckt und keine Aussage über das endgültige Ergebnis nach noch weiter andauernder Therapie macht.

Erfolg bedeutet erwiesene Negativierung des Urins von Tuberkelbakterien und Normalisierung des Urinsedimentes ohne chirurgischen Eingriff.
Teilerfolg bedeutet entweder Negativierung oder Normalisierung des Urinsedimentes oder Besserung des röntgenologischen Befundes.

Mißerfolg bedeutet keine Negativierung, keine röntgenologische Besserung, keine Urinsedimentbesserung.

Organbefall	Erfolg	Teilerfolg	Mißerfolg
1 Niere	5	1	-
1 Niere+Ureter	3	-	-
1 Niere+Blase	-	-	1
1 Niere+Ureter+Blase	1	-	-
2 Nieren	4	1	1
2 Nieren+Ureter+Blase	1	1	-
2 Nieren+Ureter+Blase+Prostata	4	1	2
2 Nieren+Ureter+Blase+Nebenhoden	2	-	-
1 Nebenhoden	2	-	-

Mißerfolge der Rifampicin-Monotherapie bei frisch entdeckten Tuberkulosen.

1. Fall

Patient, 46 Jahre. Nach zweimonatiger Monotherapie mit RMP waren die aus Mittelstrahlurin angelegten Kulturen- und Tierversuche noch Tbc.positiv. Hier handelte es sich um eine beidseitige Nierentuberkulose (Kaverne im linken unteren Nierenpol) mit Ureter-, Blasen- und Prostatabeteiligung. Anschließend wurde RMP in Kombination mit Ogostal und Myambutol verabreicht. Nach weiteren 6 Wochen waren die Nachweise durch Kultur- und Tierversuche negativ. Alle weiteren spezifischen Kulturen- und Tierversuche in den nächsten Monaten ergaben negative Befunde.

2. Fall

Patient, 74 Jahre. Nach fünfwöchiger Monotherapie fielen die Nachweise auf Tuberkulosebakterien in den angelegten Kulturen- und Tierversuchen weiterhin positiv aus. Es handelte sich um eine linksseitige Nierentuberkulose Stadium III mit Blasenbeteiligung: außerdem bestand ein vesico-renaler Reflux bei funktionsloser linker Niere. An die Monotherapie schloß sich

eine Kombinationstherapie mit zusätzlich Ogostal und Myambutol an. Die Kultur- und Tierversuche fielen schon 6 Wochen später tbc-negativ aus. Auch alle weiteren spezifischen Untersuchungen der nächsten Monate blieben negativ.

3. Fall

Patientin, 53 Jahre. Nach vierwöchiger Monotherapie fielen die Kulturen- und Tierversuche auf Tbc weiterhin positiv aus. Hier handelte es sich um eine beidseitige Nierentuberkulose (oberer, mittlerer und unterer Kelch rechts)(oberer Kelch links). An die Monotherapie schloß sich eine Kombinationstherapie mit zusätzlich Ogostal und Myambutol an. 3 Monate später waren alle spezifischen Kulturen- und Tierversuche auf Tbc.negativ.

4. Fall

Patient, 39 Jahre. Nach sechswöchiger Monotherapie waren die aus Mittelstrahlurin angelegten Kulturen- und Tierversuche weiterhin Tbc.positiv geblieben. Es handelte sich um eine beidseitige Nierentuberkulose, wobei Verengungen mehrerer Kelchhälse und außerdem eine intrarenale Cirrhose bestanden, sowie Befall von Ureter, Blase und Prostata. An die Monotherapie schloß sich eine Kombinationstherapie mit Myambutol und INH an. Die Kontrolle nach 2 Monaten ergab weiterhin positive Befunde. Danach wurde außerdem noch Streptomycin verabreicht. Nach weiteren 3 Monaten wurde eine Negativierung erreicht. Die im Anschluß vorgenommene Nephrektomie ergab, daß keine floriden Prozesse mehr vorlagen. Dies bestätigte auch die im Anschluß erfolgte histologische Untersuchung.

Frisch entdeckte Urogenitaltuberkulosen mit sofort eingeleiteter Kombinationstherapie mit Rifampicin.

Insgesamt 7 Patienten

davon 6 Erfolge = 86 %

1 Mißerfolg = (14 %)

Die 6 Erfolge wurden bei Tuberkulosebefall folgender Organe erzielt:

1 Niere+Ureter+Blase	2 Fälle
2 Nieren	1 Fall
2 Nieren+Ureter+Blase+Prostata	2 Fälle
1 Nebenhoden	1 Fall

Der 1 Mißerfolg wurde bei Tuberkulosebefall folgender Organe verzeichnet:

Hoden+Nebenhoden+Prostata	1 Fall

Die Kontrolle nach dreimonatiger Kombinationstherapie mit zusätzlich Myambutol und Ogostal ergab weiterhin Tbc.positive Kultur- und Tierversuche. Daraufhin wurde RMP wegen einer Leberschädigung mit erheblichen Transaminasenanstiegen abgesetzt. Es wurde eine Chemotherapie mit Ogostal, Neoteben und Isoxyl angeschlossen. Auch in den folgenden 8 Monaten ergaben die Kultur- und Tierversuche auf Tbc. immer wieder positive Ergebnisse. Erst nach insgesamt zwölfmonatiger Kombinationstherapie (ohne RMP) sind die Kultur- und Tierversuche negativ ausgefallen. Auch alle weiteren Nachweise von Tuberkelbakterien im Urin ergaben in den folgenden Monaten negative Befunde.

Mehrfach vorbehandelte Urogenitaltuberkulosen, die mit Rifampicin in Monotherapie neu begonnen worden sind.

Insgesamt 23 Patienten

davon 18 Erfolge = 78,25 %

1 Teilerfolg = 4,35 %

4 Mißerfolge = 17,4 %

Organbefall	Erfolg	Teilerfolg	Mißerfolg
1 Niere	6(+)	-	-
1 Niere+Ureter	2	-	1
2 Nieren	2(+)	-	1
2 Nieren+Ureter+Blase	3	1	2(-)
2 Nieren+Ureter+Blase+Prostata	3	-	-
2 Nieren+Ureter+Blase+Nebenhoden	2(+)	-	-

(+) Hier gab es je 1 Fall von klassischen Resistenzen gegenüber anderen Tuberkulostatika.

(-) Unter diesen beiden Mißerfolgen befand sich 1 Fall mit praevesicaler Harnleiterstenose.

Die unter Mißerfolg verzeichneten 4 Fälle wurden im Anschluß an die RMP-Monotherapie weiter mit einer Kombinationstherapie behandelt. Bei allen 4 Fällen wurde eine Negativierung der Tuberkelbakteriurie erreicht; 2 davon schon nach einmonatiger Kombinationstherapie, die anderen 2 nach zweimonatiger Kombinationschemotherapie.

1 Fall dieser 4 Mißerfolge bei Monotherapie mit RMP wurde bei der überhaupt kürzesten Monotherapiebehandlung von nur 3 Wochen beobachtet.

Ergebnisse der Prüfung des Rifampicin in Monotherapie auf Lebertoxizität anhand des Bromthaleintestes und der Serumtransaminasenbestimmungen.

4o Patienten hatten vor Behandlungsbeginn normale Leberwerte. Während bzw. nach der Monotherapie wurden bei:

2	Patienten Leberwertsbesserungen	= 5 %
35	Patienten gleichbleibende Leberwerte	= 87,5%
3	Patienten Leberwertsverschlechterungen	= 7,5%

festgestellt.

2o Patienten hatten vor Behandlungsbeginn pathologische Leberwerte. Unter der Behandlung wurden bei:

16	Patienten Leberwertsbesserungen (3 davon vollkommene Normalisierung)	= 8o %
1	Patient gleichbleibende Leberwerte	=(5 %)
3	Patienten Leberwertsverschlechterungen	= 15 %

festgestellt.

Der höchste gemessene pathologische SGOT bez. SGPT Wert war 67 m.U.

Ergebnisse der Prüfung des Rifampicin in Kombinationstherapie auf Lebertoxizität.

22 Patienten hatten vor Behandlungsbeginn normale Leberwerte. Nach der Kombinationsbehandlung wurden bei:

16	Patienten gleichbleibende Leberwerte	= 72,7%
6	Patienten Leberwertsverschlechterungen	= 27,3%

festgestellt.

6 Patienten hatten vor Behandlungsbeginn pathologische Leberwerte. Nach der Behandlung wurden bei:

4 Patienten	Leberwertsbesserungen	= 66,7 %
1 Patient	gleichbleibende Leberwerte	= (16,65%)
1 Patient	Leberwertsverschlechterungen	= (16,65%)

festgestellt.

Prüfung des Rifampicin in Kombinationstherapie von insgesamt 48 Patienten, die vorher eine Rifampicin Monotherapie erhielten.

3o Patienten hatten vor Behandlungsbeginn normale Leberwerte. Nach der Kombinationstherapie wurden bei:

2 Patienten	Leberwertsbesserungen	= 6,7 %
23 Patienten	gleichbleibende Leberwerte	= 76,7 %
5 Patienten	Leberwertsverschlechterungen	= 16,6 %

festgestellt.

17 Patienten hatten vor Behandlungsbeginn pathologische Leberwerte. Nach der Behandlung wurden bei:

9 Patienten	Leberwertsbesserungen	= 52,9 %
3 Patienten	gleichbleibende Leberwerte	= 17,6 %
5 Patienten	Leberwertsverschlechterungen	= 29,5 %

festgestellt.

Bei der Überprüfung, ob RMP in Mono- oder in Kombinationschemotherapie Lebertoxizitäten verursachen könnte, beobachtete ich, das Serumtransaminasenanstiege in Mono- und auch in Kombinationstherapie aufgetreten waren, die sich aber bei gleichbleibender Weiterdosierung nach 1-4 Wochen nach Ansteigen wieder normalisierten.

In den Abbildungen 3 und 4 zeige ich, zu welchem Zeitpunkt der Behandlung vorübergehende Serumtransaminasenanstiege zu

verzeichnen waren und gleichzeitig deren Häufigkeit.

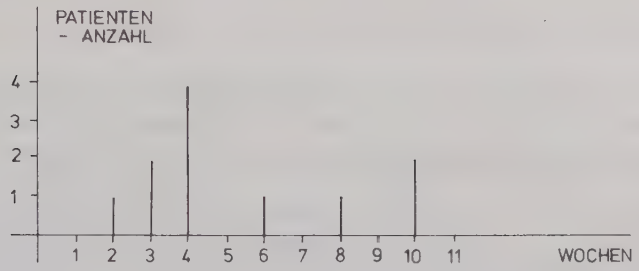


Abbildung 3

Beobachtungen zeitweiliger Serumtransaminasenanstiege bei RMP-Monotherapie über die Norm von 13,o m.U. bei 11 von insgesamt 6o Monotherapiebehandlungen nach verschiedenlanger Zeitdauer nach Therapiebeginn.

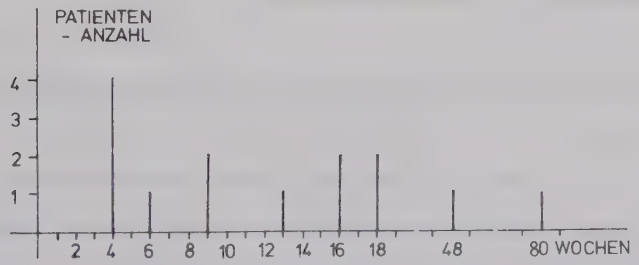


Abbildung 4

Beobachtungen zeitweiliger Serumtransaminasenanstiege bei Kombinationschemotherapie mit RMP bei 14 von insgesamt 78 Patienten nach verschiedenlanger Zeitdauer nach Therapiebeginn.

Wirksamkeit des Rifampicin in Mono- und Kombinationstherapie

Vom gesamten Patientengut (9o Personen) waren bei 7 Patienten Resistenzen gegenüber fast allen klassischen Tuberkulostatika beobachtet worden. Von diesen 7 Resistenzfällen, bei denen während früherer Behandlungen keine Tbc. Negativierung des Urins durch Chemotherapie erreicht wurde, erfolgte bei 3 Patienten schon eine Negativierung des Urins in Monotherapie, bei den übrigen 4 Patienten eine Negativierung des Urins in Kombinationstherapie. Bemerkenswert ist aber, daß bei 3 dieser 7 Resistenzfälle gegenüber den klassischen Tuberkulostatika während der Chemotherapie mit RMP in Kombination mit anderen Tuberkulostatika eine Sensibilitätsminderung des RMP bei einer Testkonzentration von o,2 mcg/ml beobachtet wurde (nicht aber bei o,5 bis lo mcg/ml).

Beobachtungen von Resistenzentwicklungen bei Rifampicin

Vom gesamten Patientengut (9o Patienten) beobachtete ich in 8 Fällen eine Sensibilitätsminderung des RMP, sowie 1 Fall von Primärresistenz.
6 von diesen 8 Fällen zeigten bei einer Testkonzentration von o,2 mcg/ml Unwirksamkeit (nicht aber bei o,5 bis lo mcg/ml). 1 von 8 Fällen zeigte eine Resistenzentwicklung von o,2 bis lo mcg/ml.
Bemerkenswert ist, daß bei dem Patienten mit Primärresistenz auf RMP bei trotzdem erfolgter RMP Monotherapie schon nach

4 Wochen und auch alle weiteren spezifischen Kultur- und Tierversuche Tbc.negative Befunde ergaben.

Nebenwirkungen bei Rifampicin in Monotherapie

Subjektive Beschwerden, die von Patienten während der Rifampicin Monotherapie angegeben wurden.

(Insgesamt 6o Monotherapiebehandlungen)

1. Brechreiz, Stechen in der Lebergegend bei 1 Patienten.
2. Magenbeschwerden bei 3 Patienten.
3. Gewichtsabnahme bei 1 Patienten.

Nebenwirkungen bei Kombinationstherapie mit Rifampicin.

Subjektive Beschwerden, die von Patienten angegeben wurden.

1. Patient, 59 Jahre. Chemotherapie mit RMP, Myambutol und Ogostal - Ohrensausen (klinisch erwiesene Hörverschlechterung).
2. Patient, 47 Jahre. Chemotherapie mit RMP, Myambutol und Ogostal - Müdigkeit und Gewichtsabnahme.
3. Patientin, 35 Jahre. Chemotherapie mit RMP, Myambutol und Ogostal - Übelkeit, Appetitlosigkeit.
4. Patient, 46 Jahre. Chemotherapie mit RMP, Myambutol und Streptomycin - Augendruck und Nebelsehen.

Klinisch erwiesene Nebenwirkung bei Kombinationstherapie.

Bei 2 Patientinnen mit der Chemotherapiekombination RMP, Myambutol und Ogostal traten starke Leukopenien auf, die

bei gleichdosierter Weiterbehandlung sich nur zwischenzeitlich wieder normalisierten.
Aufgetretene Lebertoxizitäten in Kombinationschemotherapie sind auf Seite 24 und 25 erwähnt worden.

Sonstige wichtige Beobachtungen.

Bemerkenswert erscheint mir noch, daß unter der Monotherapiebehandlung mit RMP bei 2 Patienten, die einen tuberkulösen Befall des Ureters aufwiesen, Ureterstrikturierungen entstanden sind.
Gleichfalls unter Monotherapiebehandlung mit RMP beobachtete ich bei einem Patienten mit Nebenhodentuberkulose mit Fistel ein spontanes Zugehen dieser tuberkulös bedingten Veränderung.

E X P E R I M E N T E L L E R T E I L

Während der klinischen Erprobung des Medikamentes Rifampicin (RMP) anhand eines Patientengutes von 9o Personen, die an Urogenitaltuberkulose (UGT) erkrankt waren, wurde bei einem weiteren Patientengut gleichzeitig eine experimentelle Studie vorgenommen.

Dabei waren folgende Fragen von besonderem Interesse:

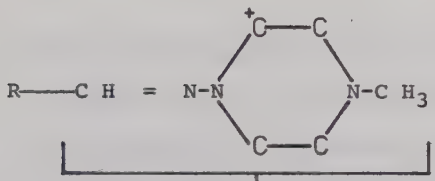
1. Wie verhält sich die biologische Halbwertszeit ($t_{50\%}$) des RMP bei Patienten mit verschiedenen Graden der Nierenfunktionseinschränkung, bzw. völligem Funktionsausfall der Nieren?
2. Wie hoch ist die renale Ausscheidung des Medikamentes bei Niereninsuffizienz?
3. Bis zu welchem Grade der Funktionseinschränkung sind noch ausreichende Urinspiegel zu erwarten?
4. Wie hoch ist die RMP-Konzentration in normalem, in tuberkulös verändertem Gewebe, in Kavernenwand, Kaverneninhalt und Uretergewebe?
5. Wie verhält sich die Eliminationsgeschwindigkeit von RMP nach vorangegangener verschieden langer Verabreichungszeit?
6. Wie verhält sich die Plasma- und Urinkonzentration von unverändertem RMP und seiner Metaboliten?

Material und Methodik:

Insgesamt wurden 13 Patienten im Rahmen dieser Studie untersucht. Bei 3 Versuchspersonen mit eingeschränkter Nierenfunktion und 1 weiteren doppelseitig nephrektomierten Patien-

tin wurde die Eliminationsgeschwindigkeit des Medikamentes nach intravenöser Gabe von 3oo mg H^3- (pip)-RMP (x) gemessen.

H^3-(pip)-Rifampicin



An der markierten Stelle des Kohlenstoffatoms (+) am synthetischen Teil des RMP, am Methylaminopiperazin, ist das radioaktive Wasserstoffisotop Tritium angelagert.

9 weiteren Patienten wurden je 6oo mg H^3-(pip)-RMP in 4 Kapseln à 15o mg morgens nüchtern verabreicht (total ca. 4oo µ Ci H^3). Das Frühstück erfolgte jeweils eine Stunde später.

Die Blutentnahme führte ich bei den Patienten nach o,5; 1; 2; 3; 5; 7; 9; 12; 24 Stunden und die Urinentnahmen mit Hilfe eines Dauerkatheters jeweils in Intervallen von 6 Stunden am Tage und 12 Stunden während der Nacht durch.

x An dieser Stelle sei der Firma CIBA-AG Basel für die freundliche Bereitstellung des radioaktiv markierten RMP gedankt. Besonderen Dank auch Herrn Dr. W. Riess für die Überlassung der Ergebnisse der radiometrischen Untersuchungen, die von der dortigen biochemischen Arbeitsgruppe (Lab.-Ber. Nr. 13) durchgeführt wurden.

Außerdem erfolgte in allen Fällen mit Gewebsspiegeluntersuchungen eine Blutentnahme zum Zeitpunkt der Organentnahme. Gemessen werden sollte einmal die Gesamtradioaktivität (Metabolite und unverändertes RMP) und außerdem der prozentuale Anteil des unveränderten RMP im Blutplasma und im Urin.

Zur Analyse auf Gesamtradioaktivität benötigte ich 5 ml Blut, um nach Versetzen mit Heparin (1 ml) und anschließendem Zentrifugieren 2 ml Plasma zu erhalten. 2 ml Plasma bzw. Urin (ohne Heparin) füllte ich sofort in Plastikfläschchen, um es tiefzufrieren.

Zur Analyse auf unverändertes RMP im Plasma benötigte ich 15 ml Blut, um nach Versetzen mit Heparin und anschliessendem Zentrifugieren 5 ml Plasma zu erhalten. Zu lo mg nicht markiertem RMP, welches ich in 5 ml Bikarbonatlösung löste, das damit als Trägersubstanz diente, pipettierte ich genau 5 ml Blutplasma dazu und vermischte es homogen. Zur Analyse des unveränderten RMP im Urin wurde wie bei der Analyse des Blutplasmas, nur ohne Zugabe von Heparin, verfahren. Alle Proben wurden sofort tiefgefroren und bis zur Analyse in einer mit Trockeneis gefüllten Kühlbox aufbewahrt.

Die jeweiligen Organentnahmen erfolgten bei operativen Eingriffen 3-4 Stunden nach Verabreichung des radioaktiv markierten RMP. Aus den entfernten, meist funktionslosen Nieren, wurde zuerst Kaverneninhalt bzw. gestauter Urin abpunktiert. Anschließend erfolgte die Entnahme von jeweils 3-5 g Gewebe, spezifisch verändertem Gewebe und makrosko-

pisch normalem Nierengewebe sowie Ureter.

Vor der analytischen Bearbeitung wurden die Harnproben steril filtriert, die Kaverneninhalte durch Erhitzen sterilisiert und nachfolgend lyophilisiert. Von den Organproben wurden feucht abgewogene Aliquote durch Erhitzen sterilisiert und anschließend getrocknet. Die Analyse der Plasmaproben und des Urins erfolgte direkt, wobei die Gesamtradioaktivität sowie auch der Gehalt an unverändertem Wirkstoff bestimmt wurde. Bei den übrigen Proben wurde nur auf Gesamtradioaktivität analysiert.

Analytik bei Tracer-Versuchen mit H^3-markiertem Rifampicin

1. Bestimmung der Gesamtradioaktivität:

a) Von Plasma- und Harnproben werden o,5 ml auf aschfreie Filtertabletten (2x2 cm) aufgetropft und unter einer Infrarotlampe bei ca. 4o-6o° an der Luft getrocknet.

b) loo-2oo mg von feuchtem Organ- oder Gewebematerial (bis max. 3o mg organische Trockensubstanz) werden in ein aschfreies Verbrennungspapierchen (3,5x7 cm) eingewickelt und im Hochvakuum (10^{-3}mm Hg) während 24 Stunden getrocknet.

Die getrockneten Proben werden in einem Platinnetzchen fixiert und im geschlossenen Sauerstoffkolben nach Infrarotzündung verbrannt. Bei H^3-Proben dient Methanol als Absorptionsmittel für die Verbrennungsprodukte. Bei der Verbrennung von H^3-aktiven Substanzen entsteht H_2^3O, dieses wird in Methanol gelöst und radiometriert.
5 ml der Methanol-Absorptionslösung werden in Plastik-Vials direkt mit einer 8%igen Lösung von Butyl-PBD (Scintillator Ciba) in Toluol auf 2o ml gebracht. Die Messung der Radioaktivität erfolgt in einem Flüssigkeits-Scintillatorzähler (Mod. TRI-CARB 3375 Packard).

Die radiometrischen Meßwerte werden für Blindwert und für eventuelles "Quenching" korrigiert und in unveränderte Substanz umgerechnet. Die Impulse pro Minute (ipm) der unbekannten Probe werden verglichen mit (ipm/mcg) einer bekannten Testprobe. Als Bezugsgröße dient die spezifische Radioaktivität der im Versuch benutzten markierten Substanz, die unter exakt gleichen Bedingungen ermittelt werden.

2. Bestimmung von unverändertem Rifampicin:

Zur Bestimmung der unveränderten Substanz wird das Prinzip der inversen Isotopenverdünnungsanalyse angewandt. Zur Probe von exakt bestimmtem Radioaktivitätsgehalt

wurde radioinaktive Substanz zugesetzt und nach Durchmischung eine beliebig große, jedoch reine Probe isoliert und deren spezifische Radioaktivität gemessen. Die Extraktion der lo mg Trägersubstanz aus der Plasmaprobe erfolgte bei geeignetem ph mittels Benzol; mit je 5 ml Benzol wird 5 mal extrahiert. Die Extrakte werden gereinigt, über Na-Sulfat getrocknet und nach Filtration im Rotationseindampfer zur Trockene gebracht.

Zur Reinigung werden die Rückstände in möglichst wenig Benzol aufgenommen und strichförmig auf eine präparative Silikagel-Dünnschichtplatte (Silikagel Merck PF 254, 2o x 2o cm, 1,5 mm Schichtdicke) aufgetragen. Als Fliessmittel wird Chloroform-Methanol 85:15 verwendet, die Laufstrecke beträgt lo cm und benötigt ca. 45 Min. Meistens reicht eine einmalige Entwicklung aus; wenn jedoch die rot-orange Zone des RMP ungleichmäßig oder zu breit ausfällt, wird ein zweites Mal chromatographiert. Das rot-orange gefärbte RMP-Band wird unter Weglassen der Randzonen mit einer Rasierklinge abgeschabt und nach Zusatz einer Spatelspitze Ascorbinsäure mit Methanol eluiert und filtriert. Das klare Filtrat wird zur Trockene eingeengt. Der Rückstand in 2 ml Aethanol aufgenommen und von 2 Proben à o,5 ml die Radioaktivität wie unter 1.) beschrieben, ermittelt. o,1 ml der Lösung wird mit Aethanol auf lo,o ml gebracht und kolorimetrisch unter Zuhilfenahme einer Eichkurve der RMP-Gehalt bestimmt. Die radiometrische und kolorimetrische Messung ergibt die spezifische Radioaktivität der isolierten Probe; unter Berücksichtigung der zugegebenen Trägermenge und der Gesamtradioaktivität der eingesetzten Analysenprobe lässt sich der darin vorhanden gewesene Anteil an unveränderter Substanz wie folgt berechnen. (Pers. Mitteil. der Fa. CIBA)

Berechnung:

S = spez. Aktivität des verabreichten Rifampicin (ipm/mcg)

s = spez. Aktivität des rückisolierten gereinigten RMP (ipm/mcg)

X = unbekannte Menge RMP in der Plasmaprobe (Beispiel 5 ml)

A = zugegebene Menge an Trägersubstanz (nicht radioaktives RMP)
(Beispiel lo.ooo mcg)

Vor der Verdünnung in der Plasmaprobe = nach der Verdünnung

$$\underset{(mcg)}{X} \times \underset{(ipm/mcg)}{S} = \underset{(mcg)}{(X} + \underset{(mcg)}{A)} \times \underset{(ipm/mcg)}{s}$$

$$X = \frac{s \times A}{S - s}$$

= Menge (mcg) des unveränderten RMP im Probevolumen.

Ergebnisse:

Ziel der ersten experimentellen Untersuchung war, die Bestimmung der Plasmakonzentration von RMP bei Patienten mit normaler, eingeschränkter und gänzlich fehlender Nierenfunktion.

Bestimmung der Halbwertszeit von Rifampicin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Die Eliminationsgeschwindigkeit von RMP und seinen Metabo-

liten wurde nach intravenöser Gabe von 3oo mg H^3-(pip)-RMP an 2 Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion sowie an einer doppelseitig nephrektomierten Person gemessen. An einer vierten Person, die 3 Stunden vor einseitiger Nephrektomie radioaktiv markiertes RMP erhalten hatte, wurden Operationsmaterial und gleichzeitig gewonnenes Blutplasma radiometrisch untersucht. Ziel dieser Versuche war die Be-

Vers.-Person	Geschlecht	Alter	Gewicht	Nierenzustand	Serum-Kreatinin	Harnstoff	SGOT SGPT
E/1	männl.	34 J.	53,5 kg	eingeschr. Nierenfunktion	4,3 mg%	33mg%	12,8 -
S/1	weibl.	48 J.	45,5 kg	eingeschr. Nierenfunktion	5,9 mg%	4omg%	5,4 -
L/1	weibl.	28 J.	81,5 kg	doppelstg. nephrektomiert	11,8mg%	-	21,2 1o,6
H/1	männl.	26 J.	53,o kg	einseitig nephr., Restniere TBC-Befall	1,1mg%	13mg%	4,2 6,2

Tabelle 1

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bzw. Zustand nach doppelseitiger Nephrektomie, denen 3oo mg H^3-(pip)-Rifampicin intravenös verabreicht wurden.

stimmung der Plasmakonzentrationen von unverändertem Wirkstoff und Metaboliten bei Patienten mit eingeschränkter bzw. völlig ausgefallener Nierenfunktion. Dabei sollte die Bestimmung der biologischen Halbwertszeit erfolgen sowie die Prüfung, ob bei eingeschränkter oder verhinderter renaler Elimination höhere Metabolitenkonzentrationen im Blut bzw. Urin auftreten. Bei

Versuchspersonen S/1, E/1, L/1 und H/1

Radiometrische Plasmakonzentrationen in µg/ml

Stdn.	Versuchspers. S/1 gesamt	% unverändert	Versuchspers. E/1 gesamt	% unverändert
o,5	5,8		5,6	
1	4,1	5o,8	4,5	49,8
2	2,3		4,6	
3	1,5	34,9	4,6	45,7
5	o,6		2,9	
7	o,4	11,8	2,9	48,9
9	o,4		1,8	
12	o,4	4,3	1,o	28,8
24	o,8	3,8	o,4	21,8

Stdn.	Versuchspers. L/1 gesamt	% unverändert	Versuchspers. H/1 gesamt	% unverändert
o,5	2,9			
1	2,1	47,3		
2	1,7			
3	1,7	32,8	5,5	55,1
5	1,1			
7	1,o	21,5		
9	o,9			
12	o,9	11,9		
24	o,4	5,3		

Tabelle 2

Radiometrische Plasmakonzentrationen von H^3-(pip)-RMP und seiner Metabolitebei 4 Versuchspersonen (siehe Tbl. 1 Seite 36) in mcg/ml nach Verabreichung von 3oo mg radioaktiv markiertem RMP i.v.

der 4. Versuchsperson (H/1) sollte zusätzlich der Wirkstoffgehalt im operativ entfernten Ureter, im Nierengewebe, im verkästen tuberkulösen Nierenherd sowie im Nierenpunktat bestimmt werden. Die Verabreichung des H^3-(pip)-RMP erfolgte als Natriumsalz gelöst in 5 ml Wasser intravenös. Wegen einer mäßigen Schmerzhaftigkeit wurden der Lösung

Versuchspersonen S/1, E/1 und H/1

Radiometrische Harnausscheidung in % der Dosis

Versuchsperson S/1				
Stdn.	Gesamt % der Dosis	mcg	% unverändert	mcg
o - 6	1,o	3	53,2	1,6
6 -12	o,5	1,5	4,o	o,1
12-24	1,3	2,3	1,4	o,1
total	2,8			
Versuchsperson E/1				
Stdn.	Gesamt % der Dosis	mcg	% unverändert	mcg
o - 6	1,3	36	45,2	16
6 -12	2,1	32	32,9	1o,3
12-24	1,7	14,2	11,6	1,7
total	5,1			
Versuchsperson H/1				
Stdn.	Gesamt % der Dosis	mcg	% unverändert	mcg
o - 6	9,6	58,8	39,6	23,3
6 -12	5,6			
12-24	7,2	57,7		
24-3o	o,4			
3o-36	1,1			
36-42	1,9			
42-47	1,6			
total	27,4			

Tabelle 3

Radiometrische Harnausscheidung in Prozent der verabreichten Dosis (3oo mg), sowie Berechnung auf mcg/ml Urin von H^3-(pip)-RMP und seiner Metabolite bei 3 Versuchspersonen mit eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Tbl. 1 Seite 36)

Gehalt an Gesamtradioaktivität in mcg/g Gewebeproben

Versuchsperson H/1		
Organe	Gesamt % der Dosis	% unverändert
Ureter	3,3	
Nieren-gewebe	4,2	
verkäsender Herd	o,5	
Punktat	o,3	45,6

Tabelle 4

Gesamtradioaktivitätsgehalt von Gewebsproben; die Entnahme der Gewebsproben erfolgte 3 1/2 Stdn. nach der Verabreichung von 3oo mg H^3-(pip)-RMP i.v.

2 ml Lidocain zugesetzt. Die H^3-Aktivität belief sich pro Versuchsperson auf ca. 4oo µ Ci. Trotz der geringen Einzeldosis von 3oo mg/Versuchsperson lag die Plasmakonzentration an unverändertem RMP bei allen Untersuchten mit Werten zwischen etwa 1 und 2,25 mcg/ml über der minimalen Hemmkonzentration (M.I.C.) (WALTER-HEILMEYER, 1969). Diese Werte waren jedoch erheblich niedriger als die mit Hilfe der mikrobiologischen Methode, gefunden von FURESZ et al. 1967, wobei jedoch zu berücksichtigen ist, daß bei unseren Untersuchungen nicht differenziert wurde zwischen den Metaboliten des Acetyl-RMP und den polaren Metaboliten, von denen die Erstgenannten antituberkulöse Eigenschaften aufweisen (KEBERLE et al., 1968) und somit die Konzentration des aktiven Wirkstoffes höher liegen dürfte (Tbl. 2). Im Urin der

Versuchsperson H/1 fanden sich in der ersten 6 Stunden Urinkonzentrationen an unverändertem RMP von 23,3 mcg/ml, die in guter Übereinstimmung mit den Berichten anderer Autoren (FURESZ et al., 1967) sind, ebenso wie die Gesamtausscheidung mit dem Urin, die sich in 47 Stunden auf 27,4% belief. (Tbl. 3). Der Gehalt bei diesem Patienten an Gesamtradioaktivität im Ureter und Nierengewebe lag mit 3,3 bzw. 4,2 mcg/g Gewebeprobe über der M.I.C. (Tbl. 4), wobei das Präparat 3 1/2 Stunden vor der Gewebsentnahme verabreicht worden war. FURESZ et al., 1967, fanden nach Verabreichung von 45o mg RMP 12 Stunden nach der Verabreichung in der Niere 3,9 mcg/g und im Ureter 12 mcg/g Gewebe. - Im pastigen Käse der entfernten Niere konnte noch eine Gesamtradioaktivität von o,5 mcg/g nachgewiesen werden und im Punktat des völlig funktionslosen Organes waren noch o,3 mcg/ml nachweisbar (Tbl. 4), davon in Übereinstimmung mit den vorher angeführten Versuchen 45,6% unverändert. Obwohl die renale Ausscheidung der H^3-Aktivität bei den Personen E/1 und S/1 innerhalb von 24 Stunden ca. 5% bzw. 3% der verabreichten Dosis beträgt (Tbl. 3) fallen die Konzentrationen der Metabolite im Plasma nahezu ebenso steil ab wie die Konzentration des unveränderten Rifampicin (Abb. 5 u. 7) d. h., die biliäre Clearance kompensiert hier offensichtlich die verminderte renale Clearance. Gleiches gilt für die Person L/1, bei der eine Nierenfunktion wegen Zustandes nach beidseitiger Nephrektomie komplett fehlt. (Abb. 9). Die biologischen Halbwertszeiten des unveränderten H^3-(pip)-RMP, die wir er-

mittelt haben, waren gegenüber denen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (Pers. Mitteilung der Fa. CIBA AG Basel - Versuchsreihe anhand 125 Personen (T 5o% = 3,4 h)) nicht verlängert und auch die Gesamtplasmakonzentration unter Einschluß der Metabolite zeigte keine Verlängerung der T 5o% (Abb. 11 u. 12).

Versuchsperson E/1: 3oo mg = 5,6 mg/kg H^3-(pip.)-RMP i.v.

Plasmakonzentrationen in µg/ml.

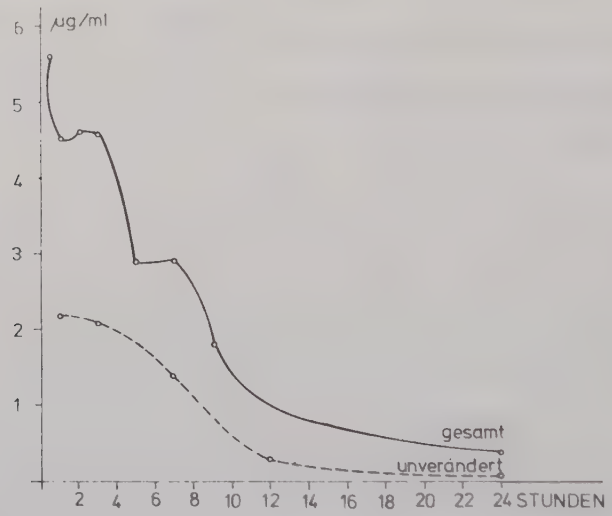


Abbildung 5

Harnausscheidung in % der Dosis.

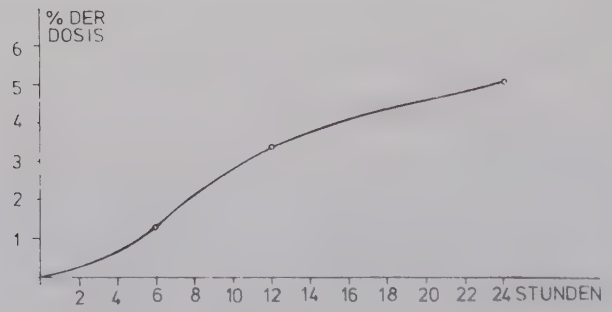


Abbildung 6

Versuchsperson S/1: 3oo mg = 6,6 mg/kg H^3-(pip.)-RMP i.v.

Plasmakonzentrationen in µg/ml.

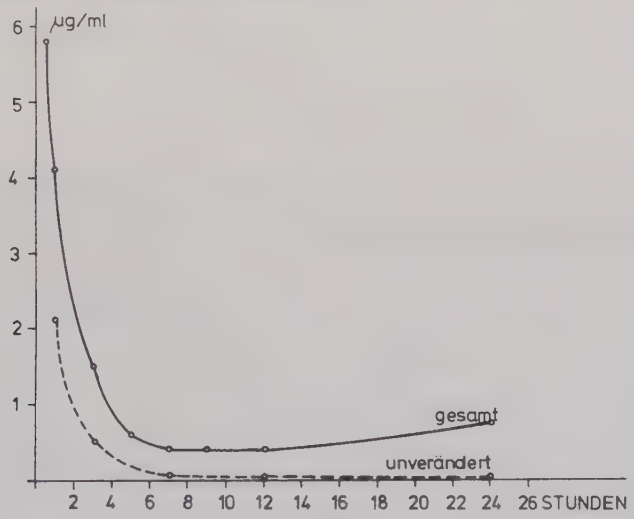


Abbildung 7

Harnausscheidungen in % der Dosis.

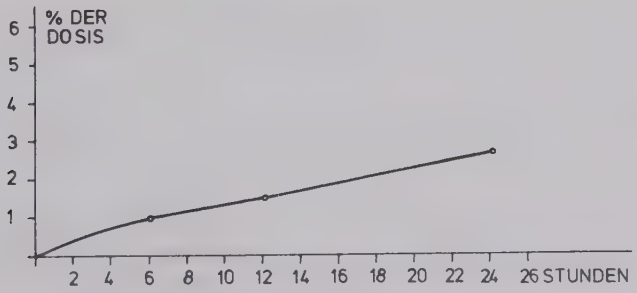


Abbildung 8

Versuchsperson L/1: 3oo mg = 3,7 mg/kg H^3-(pip.)- RMP i.v.

(beidseitig nephrektomiert)

Plasmakonzentrationen in µg/ml.

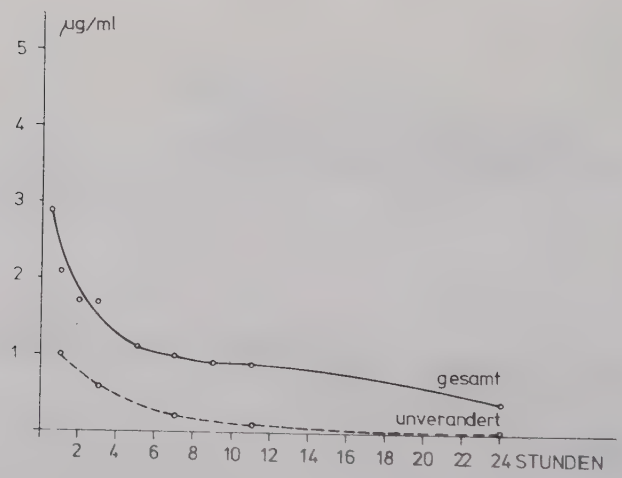


Abbildung 9

Versuchsperson H/1: 3oo mg = 5,7 mg/kg H^3-(pip.)-RMP i.v.

(einseitig nephrektomiert)

Harnausscheidung in % der Dosis.

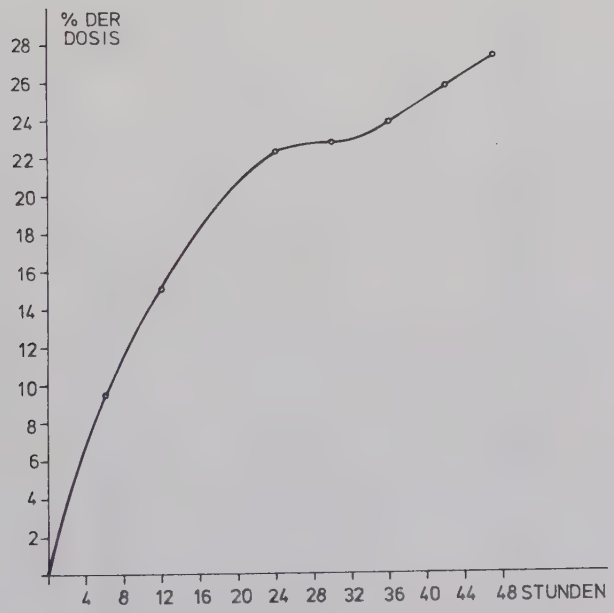


Abbildung 1o

Versuchspersonen E/1, L/1 und S/1: je 3oo mg H^3-(pip.)-RMP i.v.

Plasmakonzentration in µg/ml unverändertes H^3-(pip.)-RMP.

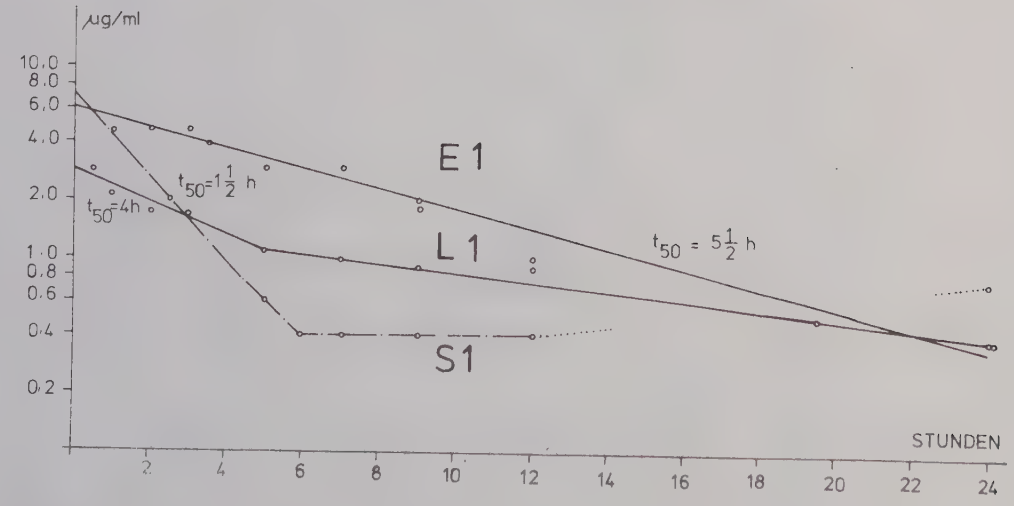


Abbildung 11

Versuchspersonen E/1, L/1 und S/1: je 3oo mg H^3-(pip.)-RMP i.v.

Gesamt-Plasmakonzentrationen in µg/ml.

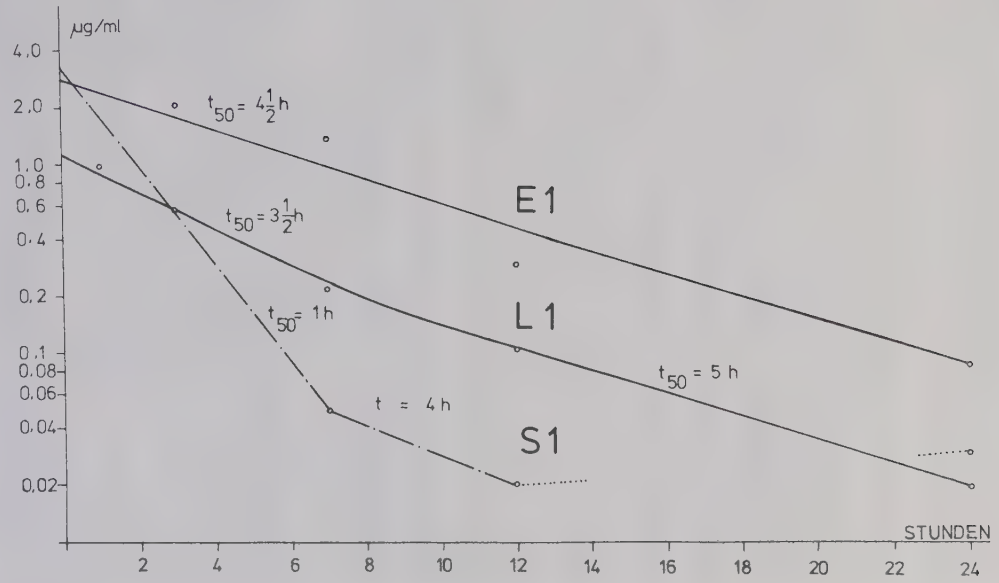


Abbildung 12

Zur Prüfung der Pharmakokinetik nach länger dauernder vorheriger RMP-Vorbehandlung erhielten 4 Patienten, 3 Männer und eine Frau 6oo mg H^3-(pip)-RMP nüchtern morgens eine halbe Stunde vor dem Frühstück oral. Eine RMP-Vorbehandlung von 49 bis loo Tagen war erfolgt, eine wesentliche Einschränkung der Nierenfunktion lag nicht vor (Tbl. 5). Wie aus Tabelle 6 und 7 zu ersehen ist, entsprechen die Plasma- und Urinkonzentrationen des RMP, die weit über der M.I.C. liegen, den Werten bei gesunden und nicht vorbehandelten Probanden (Tbl. 2 u. 3). Auch die Gesamtausscheidung mit dem Urin in Prozent der verabreichten Dosis entspricht den von FURESZ et al., 1967, gefundenen Werten (Tbl. 7, Abb. 14, 16, 18 u. 2o). Auffällig war eine Verkürzung der biologischen Halbwertszeit (1,75, 1,83, 1,72, 2,33 Stunden für unverändertes RMP) und (2,55, 2,37, 2,35, 2,3o Stunden für T 5o% gesamt RMP) (Tbl. 21, 22), die damit wesentlich niedriger lag als die bei unserer ersten Versuchsreihe ermittelten Werte nach erstmaliger Verabreichung des RMP (Abb. 11 u. 12).

Versuchsperson	B/2	C/2	G/2	H/2
Geschlecht	männl.	männl.	männl.	weibl.
Alter	66 J.	58 J.	59 J.	47 J.
Gewicht	68 kg	63 kg	66,5 kg	61 kg
SGOT	23,3	8,5	25,o	6,3
SGPT	23,3	8,5	25,5	6,5
Nierenzustand	TBC-Niere	TBC-Niere	TBC-Niere	TBC-Niere
Kreatinin	1,1 mg%	1,3 mg%	1,3 mg%	1,1 mg%
RMP-Vorbehandlung (6oo mg/Tag)	49 Tage	loo Tage	5o Tage	49 Tage

Tabelle 5

Patienten mit normaler bzw. leicht eingeschränkter Nierenfunktion, die vor der oralen Applikation von 6oo mg H^3-(pip)-RMP unterschiedlich lange mit Rifampicin vorbehandelt wurden.

Versuchspersonen B/2 und C/2: leicht eingeschränkte Nierenfunktion, TBC

Radiometrische Plasmakonzentrationen in µg/ml

Stdn.	Versuchsperson B/2		Versuchsperson C/2	
	gesamt	% unverändert	gesamt	% unverändert
1	12,9	8o,6	3,4	94,6
2	11,8	77,7	7,2	92,7
3	7,6	75,7	7,1	74,3
4	6,2	74,3	6,o	71,6
7	3,o	64,o	2,o	51,7
11	o,7	33,2	o,6	43,7
25	o,5	4o,6	o,7	14,3

Versuchspersonen G/2 und H/2: leicht eingeschränkte Nierenfunktion-TBC

Stdn.	Versuchsperson G/2		Versuchsperson H/2	
	gesamt	% unverändert	gesamt	% unverändert
1	3,9	1oo,o	21,7	99,2
2	1o,4	88,4	15,3	98,6
3	6,5	79,4	8,9	83,3
4	4,6	77,3	7,2	83,6
7	2,4	41,3	3,o	88,2
11	o,8	27,9	1,o	89,4
25	o,7	25,4	o,8	27,2

Tabelle 6

Radiometrische Plasmakonzentration von H^3-(pip)-RMP und seiner Metabolite bei 4 Versuchspersonen (Siehe Tbl. 5) nach Verabreichung von 6oo mg radioaktiv markiertem RMP oral.

Radiometrische Harnausscheidung

	Versuchsperson G/2			Versuchsperson H/2		
Stdn.	Volumen	Konzentration		Volumen	Konzentration	
	ml	µg/ml	% der Dosis	ml	µg/ml	% der Dosis
o-6	64o	55,3	5,9	45o	1o6,7	8,o
6-11	525	16,o	1,4	86o	29,3	4,2
11-25	56o	6o,o	5,6	86o	39,1	5,6
total	1725	131,3	12,9	217o	175,1	17,8

	Versuchsperson B/2			Versuchsperson C/2		
Stdn.	Volumen	Konzentration		Volumen	Konzentration	
	ml	µg/ml	% der Dosis	ml	µg/ml	% der Dosis
o-6	235	196,6	7,7	37o	73,o	4,5
6-11	42o	87,1	6,1	6o5	27,8	2,8
11-25	43o	89,3	6,4	16o2	22,8	6,1
total	1o85	373,o	2o,2	2577	123,6	13,4

Tabelle 7

Radiometrische Harnausscheidung in Prozent der verabreichten Dosis (6oo mg), sowie Berechnung auf µg/ml Urin von H^3-(pip)-RMP bei 4 Versuchspersonen (Siehe Tbl. 5)

Versuchsperson B/2: 600 mg = 8,8 mg/kg H^3-(pip.)-RMP p.o.

Plasmakonzentrationen in µg/ml.

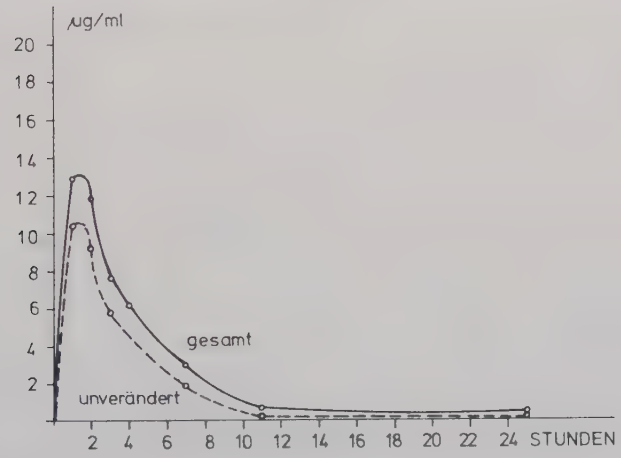


Abbildung 13

Harnausscheidungen in % der Dosis.

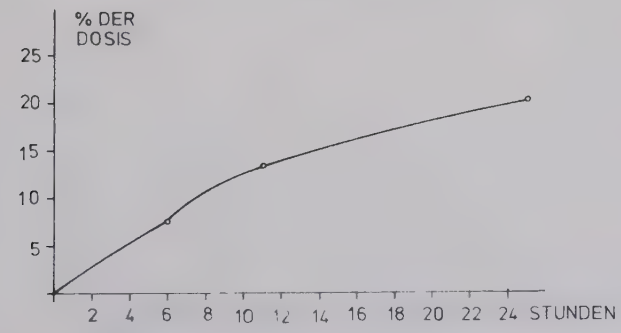


Abbildung 14

Versuchsperson C/2: 600 mg = 9,1 mg/kg H^3-(pip.)-RMP p.o.

Plasmakonzentrationen in µg/ml.

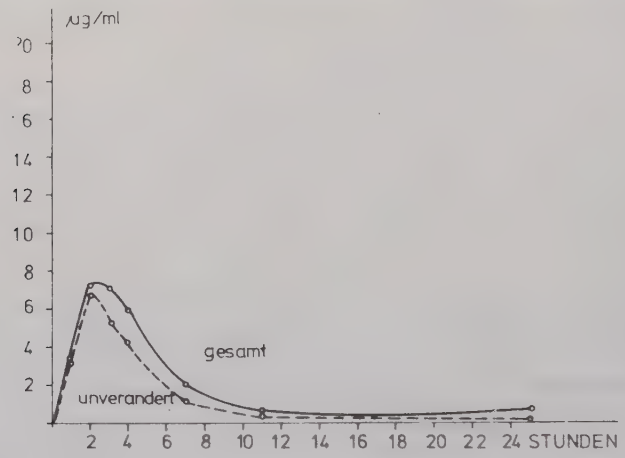


Abbildung 15

Harnausscheidungen in % der Dosis.

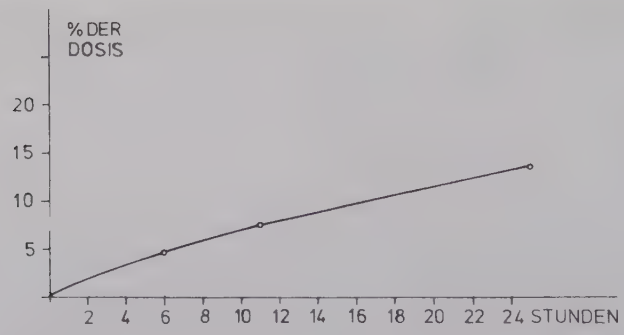


Abbildung 16

Versuchsperson G/2: 600 mg = 9,02 mg/kg H^3-(pip.)-RMP p.o.

Plasmakonzentrationen in µg/ml.

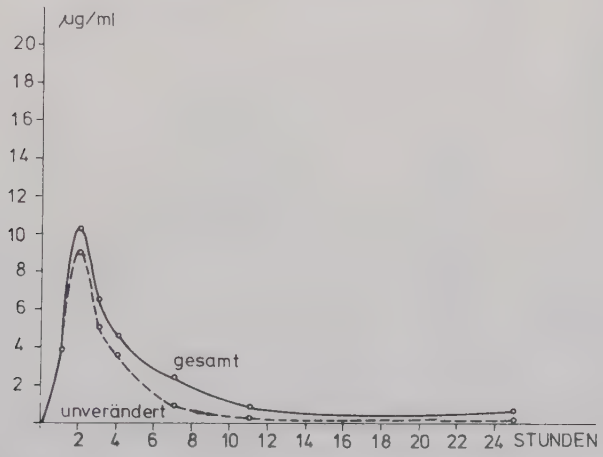


Abbildung 17

Harnausscheidungen in % der Dosis.

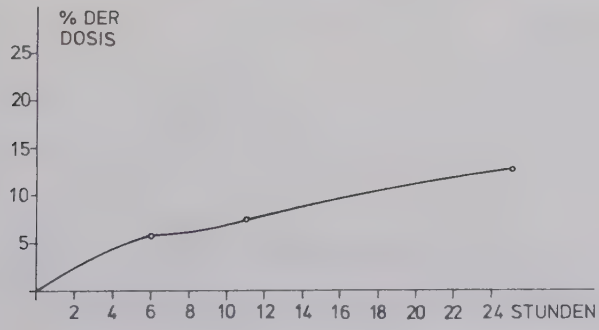


Abbildung 18

Versuchsperson H/2: 6oo mg = 12,8 mg/kg H^3-(pip.)-RMP p.o.

Plasmakonzentrationen in µg/ml.

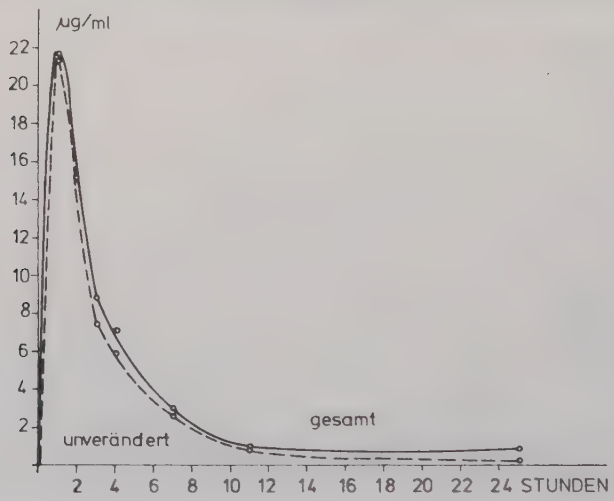


Abbildung 19

Harnausscheidungen in % der Dosis.

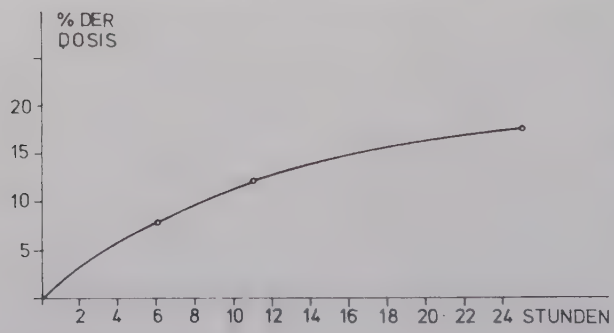


Abbildung 2o

Versuchspersonen H/2, G/2, C/2 und B/2: je 600 mg H^3-(pip)-RMP oral.

Plasmakonzentrationen in µg/ml unverändertes H^3-(pip)-RMP.

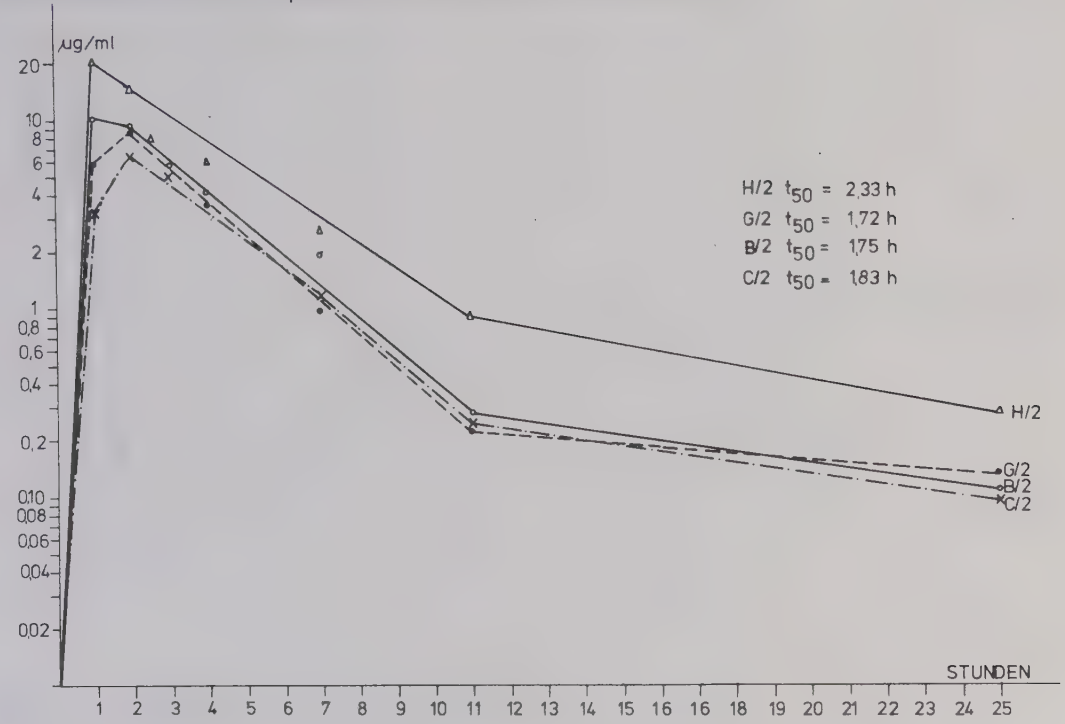


Abbildung 21

Versuchspersonen H/2, G/2, C/2 und B/2: je 600 mg H^3-(pip)-RMP oral.
Gesamt Plasmakonzentrationen in µg/ml.

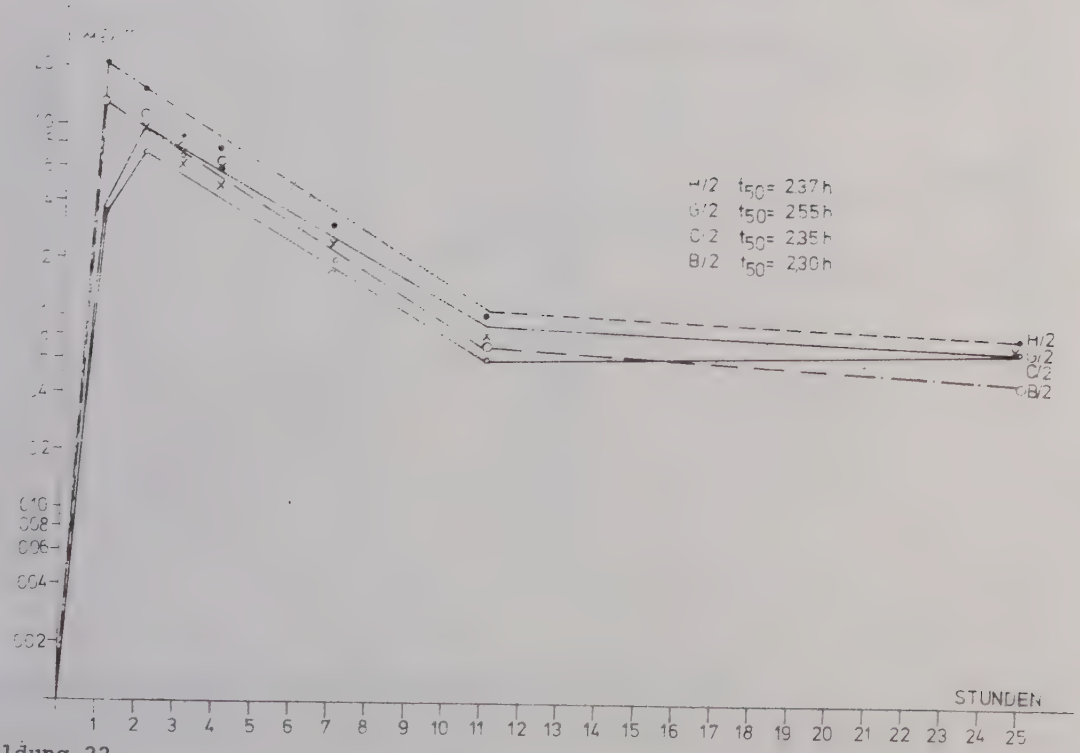


Abbildung 22

In einer 3. Versuchsgruppe erhielten erneut 5 Patienten 6oo mg H^3-(pip)-RMP in 4 Kapseln à 15o mg (total ca. 4oo µCi) morgens auf nüchternen Magen (Tab. 8). Bei dem Patienten SH/5 wurde nach einer kombinierten tuberkulostatischen Vorbehandlung (täglich 12oo mg Myambutol, 6oo mg Rifampicin und 6oo mg INH) 5 Monate lang wegen ulcero-cavernöser Nierentuberkulose Stadium III rechts und Harnleitertuberkulose die Ureteronephrektomie rechts durchgeführt. Es erfolgten Blutentnahmen zur Wirkstoffkonzentrationsbestimmung eine Stunde, zwei Stunden, drei, fünf, sechs und elf Stunden nach Verabreichung des Medikamentes (Tab. 9). Die Wirkstoffkonzentration im Plasma nach einer Stunde liegt mit 5,4 mcg/ml und davon 98% unveränderter Wirkstoff etwa eine Zehnerpotenz höher als die M.I.C. und stimmt mit den Ergebnissen anderer Untersucher überein (FURESZ et al., 1967, KEBERLE et al., 1967). Noch nach 6 Stunden liegt der Wert mit 2,5 mcg/ml, davon 82% unveränderter Wirkstoff erheblich über der minimalen Hemmkonzentration. Die T 5o% beläuft sich für die Gesamtplasmakonzentration auf 3,6 Stunden und für das unveränderte RMP auf 3,4 Stunden, so daß hier ein gleichmäßiger Konzentrationsabfall sowohl für den unveränderten Wirkstoff als auch für die Metaboliten anzunehmen ist. (Abb. 23). Im Gegensatz zu den 4 Versuchspersonen, bei denen die Wirkstoffbestimmung nach längerer Vorbehandlung mit RMP erfolgte, (Tbl. 5 u. Abb. 21 u. 22) lag bei diesem

Patienten, der ebenfalls 136 Tage lang mit RMP 6oo mg täglich behandelt worden war, die T 5o% mit 3,4 bzw. 3,6 Stunden in einem Bereich, der von mehreren Voruntersuchern für nicht RMP-vorbehandelte Patienten mit normaler Nierenfunktion (Pers. Mitteilung der Fa. CIBA AG Basel) gefunden wurde. Die geringere Harnausscheidung in 24 Stunden von lediglich lo,2% der verabreichten Dosis dürfte auf die Beeinträchtigung der Funktion der Restniere durch die vorhergegangene Operation zurückzuführen sein (Tbl. lo u. Abb. 25). Außer der radiometrischen Konzentrationsbestimmung im Plasma und Urin wurde die Gesamtradioaktivität der Kavernenflüssigkeit der Kavernenwand im Nierengewebe und Ureter festgestellt (Tab. 9). In der Kavernenflüssigkeit war 6 Stunden nach Verabreichung des Medikamentes bei Patient SH/5,nach 3 h 3o min bei Patient SC/2 und nach 3 h 15 min bei Patient T/4 keinerlei Radioaktivität zu messen, jedoch lag der Wert mit 4,5 mcg/g in der Kavernenwand etwa gleichhoch wie im Nierengewebe mit 5,o mcg/g und höher als im Ureter, der 3,5 mcg/g Frischgewebe. Vergleichsuntersuchungen zur Bestimmung des RMP in der Wand einer Nierenkaverne sind in der Literatur nicht beschrieben, ebenso wie Vergleichsuntersuchungen im Nierengewebe und Ureter nach Verabreichung des Medikamentes fehlen. Es kann festgestellt werden, daß die Wirkstoffkonzentration in allen 3 Geweben zum Zeitpunkt der Entnahme bei Patient SH/5 höher liegen als im Blutplasma, in dem

sich die Konzentration 6 Stunden nach Gabe des Medikamentes auf 2,5 mcg/ml belief. (Tab. 9) Bei 4 weiteren Personen, 2 davon mit mässig eingeschränkter, 2 mit normaler Nierenfunktion (Tab. 8) erfolgte die Bestimmung der Plasmakonzentration lediglich zum Zeitpunkt der Organentnahme (Tab. 9). In allen Fällen lag die RMP-Konzentration über der M.I.C., jedoch zeigten sich erhebliche Konzentrationsunterschiede zwischen 1,8 mcg/ml und lo,o mcg/ml. (Tab. 9). In 3 Fällen fanden sich Konzentrationen in der Kavernenwand, die weit über der M.I.C. lagen, 2mal höher als der Plasmawert zum gleichen Zeitpunkt und einmal nur geringfügig darunter, jedoch mit 8,8 mcg/g etwa eine Zehnerpotenz höher als die M.I.C. Auch im Nierengewebe ist bei den Versuchspersonen F/1, SE/3, T/4 mit 11,8 bzw. 15,3 mcg/g eine sehr hohe Wirkstoffkonzentration festzustellen sowie bei der Versuchsperson F/1 im Ureter mit 9,2 mcg/g. Lediglich der Patient SC/2 zeigt sowohl im Plasma, als auch in der Kavernenwand im Nierengewebe und im Ureter eine relativ niedrige Wirkstoffkonzentration (Tab. 9). Bei der Versuchsperson F/1 wurde zum Zeitpunkt der Organentnahme (3 St. nach Applikation des radioaktiv markierten RMP) aus der funktionslosen und völlig zerstörten Niere durch Punktion die Flüssigkeit entnommen, die eine Wirkstoffkonzentration von 2,4 mcg/ml enthielt. Die Untersuchung bei dem Pat. SE/3 ergab die Konzentration von 1,7 mcg/ml bei ebenfalls fast funktionsloser und tuberkulös zerstörter Niere. Die radiometrische

Harnausscheidung im direkten postoperativen Stadium ergab bei der Patientin T/4 von o bis 3 Stunden bei 4o ml Urinausscheidung eine Konzentration von 124,7 mcg/ml, entsprechend o,8% der verabreichten Dosis. Bei dem Patienten SH/5 betrug die Urinausscheidung von o bis 4 Stunden 13o ml, von 4 bis 11 Stunden 4oo ml, von 11 bis 24 Stunden 13oo ml bei entsprechenden Wirkstoffkonzentrationen von 123,2; 89,1 und 7,5 mcg/ml (Tbl. 1o).

Versuchsperson	(F/1)	(SC/2)	(SE/3)	(T/4)	(SH/5)
Geschlecht	weibl.	männl.	männl.	weibl.	männl.
Alter	26 J.	45 J.	49 J.	58 J.	49 J.
Gewicht	61,3 kg	74,7 kg	79 kg	9o kg	76 kg
Diagnose	Harnstauungsniere Nierentbc Stad. III	Nierentbc Stad. III	Nierentbc	Nierentbc	Nieren- und Ureter-tuberkulose
Kreatinin	1,22 mg%	1,2	1,4	1,6	1,4
Harnstoff	3o mg%	-	-	33	15
SGOT	-	18,2	13,6	12,7	1o,6
SGPT	-	13,3	12,1	12,o	1o,6
RMP-Vorbehandlung	keine	keine	keine	keine	136 Tage (6oo mg täglich

Tabelle 8

3. Versuchsgruppe. Patienten mit normaler bzw. eingeschränkter Nierenfunktion, denen 6oo mg H^3-(pip)-RMP oral verabreicht wurde.

	Versuchspersonen					
	Zeit	F/1	SC/2	SE/3	T/4	SH/5
Plasma (Werte in Klammern = % unveränderter Wirkstoff)	1 h					5,4 (98)
	2	1o,o (93)		3,8 (94)		5,5 (93)
	3	9,4 (86)	1,8(a) (96)		9,1(b) (86)	4,5 (86)
	5					3,2(c) (94)
	6					2,5 (82)
	11					o,8(d)
Kavernenflüssigkeit	2 h			-		
	3h15	-			o,o	
	3h3o		o,o			
	6 h					o,o
Kavernenwand	2 h			4,7		
	3 h	-				
	3h15				8,8	
	3h3o		2,2			
	6 h					4,5
Nierengewebe	2 h			11,8		
	3 h	11,8				
	3h15				15,3	
	3h3o		2,1			
	6 h					5,o
Ureter	2 h			-		
	3 h	9,2				
	3h15				-	
	3h3o		1,1			
	6 h					3,5

Tabelle 9

Radiometrische Konzentrationen im Plasma, in der Kavernenflüssigkeit und Kavernenwand, in der Niere und im Ureter in µg/ml resp. µg/g nach 6oo mg H^3-(pip)-RMP p.o.
(a) exakte Zeit 3 h 15 (b) exakte Zeit 3 h 3o
(c) exakte Zeit 5 h 2o. (d) keine Analyse auf unveränderten Wirkstoff möglich gewesen.

Radiometrische Harnausscheidung

Versuchs-person	Zeit	Volumen ml	Konzentration mcg/ml	% der Dosis
F/1	3 h	punktierter Urin aus Harn-stauungsniere	2,4	
SC/2	o-2,5h	41o	o,o	
SE/3	o-2 h	8o	1,7	o,o2
T/4	o-3 h	4o	124,7	o,8
SH/5	o-4 h	13o	123,2	2,7
	4-11 h	4oo	89,1	5,9
	11-24h	13oo	7,5	1,6

Tabelle 1o

Radiometrische Harnausscheidung in Prozent der verabreichten Dosis (6oo mg p.o.), sowie Berechnung auf mcg/ml Urin von H^3-(pip)-RMP bei 5 Versuchspersonen (Siehe Tbl. 8).

Versuchsperson SH/5: 600 mg H^3-(pip)-RMP p.o.

Plasmakonzentrationen gesamt und unverändertes H^3-(pip)-RMP.

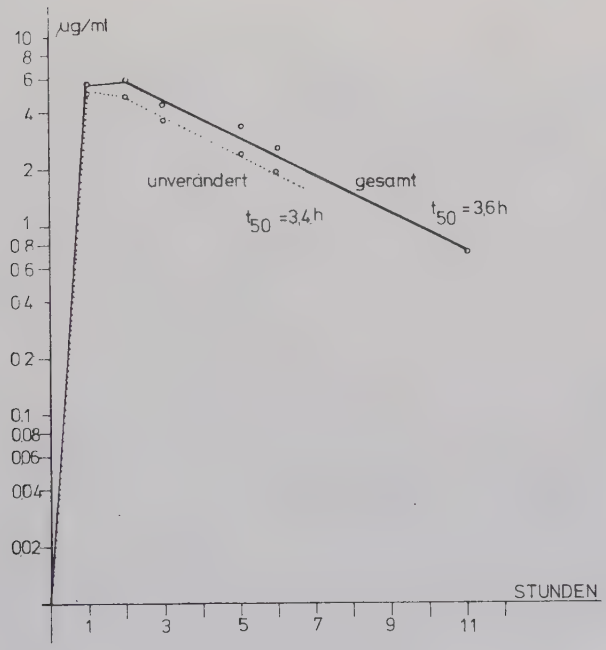


Abbildung 23

Versuchsperson SH/5: 600 mg H^3-(pip.)-RMP p.o.

Plasmakonzentrationen in µg/ml.

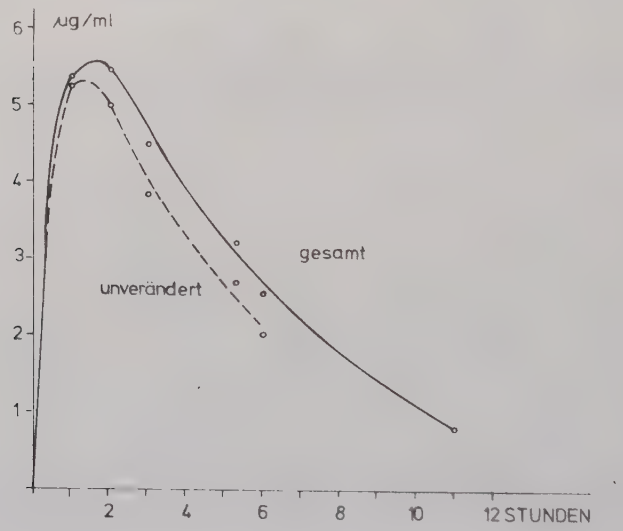


Abbildung 24

Harnausscheidungen in % der Dosis.

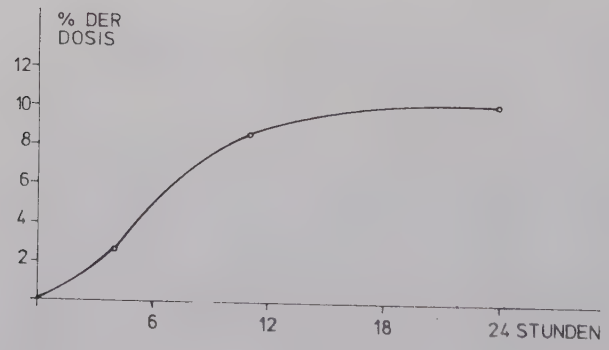


Abbildung 25

Diskussion und Schlußfolgerungen

Die Urogenitaltuberkulose (UGT) verursacht auf Grund der Tatsache, daß hier ein Organ tuberkulös befallen ist, das für die meisten Antibiotika und Fremdsubstanzen Ausscheidungsorgan ist, größere therapeutische Schwierigkeiten.

Die tuberkulostatische Therapie unterliegt in jedem Organsystem gewissen eigenen Gesetzmäßigkeiten, sei es in Bezug auf die Penetrationsfähigkeit des Medikamentes oder auf eine organspezifische Toxizität. Diese Tatsache erfordert insbesondere bei der UGT, in deren Mittelpunkt die Niere steht, spezielle Maßnahmen bei Durchführung der Therapie.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion mit einer glomerulären Filtrationsrate unter 25% der Gesamtnierenfunktion ist eine Eliminationsverzögerung zu erwarten, die nach Untersuchungen von (NEWMAN, 1946) unterhalb dieses Wertes einen expotentiellen Anstieg zeigt und zwar für Medikamente, die ausschließlich glomerulär filtriert werden.

Wie die meisten Fremdsubstanzen werden auch die Tuberkulostatika überwiegend renal ausgeschieden. Liegt eine Niereninsuffizienz vor, so resultiert infolge der verzögerten Elimination in der Regel eine Kumulation der renal ausgeschiedenen Antituberkulostatika und in gleichem Maße eine

Zunahme der toxischen Nebenwirkungen. Da bei der Urogenitaltuberkulose, insbesondere bei Restnierentuberkulose in vielen Fällen eine eingeschränkte Funktionsleistung vorliegt, ergeben sich schwerwiegende therapeutische Probleme.

Eine weitere Schwierigkeit liegt darin, daß auf Grund des tuberkulös vorgeschädigten Organs nephrotoxische Medikamente z. B. Kanamycin und Viomycin praktisch nicht verabreicht werden können und es somit zu einer zusätzlichen Beeinträchtigung der therapeutischen Möglichkeiten kommt.

Auf Grund der im Rahmen der Fragestellung angeführten Problematik sind für die Behandlung der U.G.T. jene Medikamente optimal, die folgende Anforderungen erfüllen:

1. Keine verzögerte Elimination bei eingeschränkter Nierenfunktion.
2. Ausreichende Serum- und Gewebsspiegelkonzentrationen.
3. Ausreichende Wirkstoffkonzentrationen im Urin.

Ein Medikament und zwar unseres Wissens das einzige, das bisher auch auf Grund unserer Untersuchungen diesen Anforderungen genügt, ist das neu entwickelte Antituberkuloticum Rifampicin, bei dem nach Untersuchungen von MEYER-BRUNOT et al., 1967, die Höhe und Dauer der Plasmakonzentration primär nicht durch die metabolische Inaktivierung

oder durch die renale Clearance bestimmt wird, sondern durch die Aufnahme der Substanz in die Leber und durch die Kinetik der biliären Ausscheidung. Während bei Patienten mit pathologisch veränderter Leberfunktion Kumulationsmaxima erreicht werden, die um ein Vielfaches höher liegen können als beim Gesunden, bleibt nach SPRING, 1968, auch eine extrem eingeschränkte Nierenfunktion praktisch ohne Einfluß auf den Kumulationsverlauf.

Um die klinische Wirksamkeit des Präparates nachzuweisen, behandelten wir insgesamt 9o Patienten mit Rimactan^{R} = Rifampicin (RMP) (6oo mg, verabreicht in einer Einzeldosis) und davon 6o im Durchschnitt 6 bis 7 Wochen in Monotherapie. Die Monotherapie wurde bewußt auf maximal 6 bis 7 Wochen beschränkt, da sie aus ethischen Gründen nicht länger vertretbar erschien und bei Überprüfung während der anschließenden Kombinationstherapie wir bei 3 Patienten eine Sensibilitätsminderung gegen das Präparat feststellten. Bei diesen Versuchspersonen erfolgte die weitere tuberkulostatische Behandlung mit mindestens 3 zusätzlichen sog. führenden Medikamenten, bei allen anderen Patienten wurden mindestens 2 weitere Tuberkulostatika verabreicht, meistens INH und Ethambutol.

Wichtig erscheint, daß trotz gegenteiliger Ansicht mehrerer Autoren (GYSELEN, 1969) eine fragliche Hepatotoxizität nicht sicher auszuschließen ist, da wir bei 13 Patienten

einen mäßiggradigen Anstieg der Serum-Transaminasen fanden, davon 6 in Monotherapie und 7 in der Kombinationsgruppe. Diese Befunde waren unabhängig von der Nierenfunktion und bei unseren Patienten ebenfalls unabhängig vom Leberfunktionsausgangswert. Andererseits ist erwähnenswert, daß bei 2o Patienten mit zunächst erhöhten Werten für die Serum-Transaminasen im Verlaufe der Behandlung es in 16 Fällen zu einer deutlichen Besserung (davon 3 Normalisierungen) kam. Sonstige Nebenwirkungen konnten nicht beobachtet werden, und es traten lediglich in 3% der Patienten geringgradige Beschwerden von Seiten des Gastrointestinaltraktes auf, die jedoch in keinem Falle ein Absetzen des Präparates erforderten.

Die ausgezeichnete klinische Wirksamkeit des RMP bei Patienten mit U.G.T. erscheint uns auf Grund der hier angeführten Untersuchungen erwiesen, da es bei Fällen mit z.T. chronischem Verlauf und ausgedehnten multiloculären tuberkulösen Läsionen schon nach einer Behandlungsdauer von 6 bis 7 Wochen RMP Monotherapie in 73,4% der Fälle zu einer völligen Negativierung des Urins und einer Normalisierung des Urinsedimentes kam und bei weiteren 13,3% zu einem Teilerfolg. Lediglich 13,3% der Patienten konnten unter dieser kurzfristigen Monotherapie nicht gebessert werden. Die sog. Mißerfolge betreffen in fast allen Fällen Kranke, bei denen Obstruktionen im Bereich der ableitenden Harnwege oder ausgedehnte tuberkulöse Veränderungen des Genitalapparates

vorlagen. Nach Weiterführung der tuberkulostatischen Therapie mit entsprechender Kombinationsbehandlung und in einigen Fällen zusätzlicher operativer Maßnahmen konnten bei regelmäßiger Beobachtung und Kontrolle bis zum jetzigen Zeitpunkt in 89 von 9o Fällen eine anhaltende Negativierung erzielt werden. Im Beobachtungszeitraum dieser Studie wurden bei den angeführten 9o Patienten in 21 Fällen operative Eingriffe durchgeführt, und zwar 12 Nephrektomien bei völlig zerstörtem Organ, 3 Heminephrektomien, 4 Harnleiterplastiken, 1 Epididymektomie und 1 Ablatio testis. Die organentfernenden Eingriffe erfolgten nach mindestens 3-monatiger tuberkulostatischer Therapie, die plastischen nach einer Vorbehandlung von wenigstens 6 bis 12 Monaten. Weiter erwähnenswert zur Demonstration der klinischen Wirksamkeit des Präparates erscheint ein Patient, bei dem eine fistelnde Nebenhodentuberkulose vorlag. Schon nach 4-wöchiger Monotherapie hatte sich die Fistel, deren Sekret Tuberkelbakterien enthielt, geschlossen, der Lokalbefund erschien reizlos, und eine operative Therapie war nicht erforderlich. Experimentell konnte anhand des operativ gewonnenen Gewebes aus dem Urogenitaltrakt bei 13 Patienten mit U.G.T. nachgewiesen werden, daß Wirkstoffkonzentrationen, die weit über der M.I.C. liegen, im Plasma, Urin, Nierengewebe, Ureter und Kavernenwand vorhanden sind. Dabei fanden sich etwa gleichhohe Wirkstoffkonzentrationen sowohl im normalen als auch im tuberkulös veränderten Gewebe, als auch in der Kavernenwand. Im Kaverneninhalt

konnte bei 4 Patienten nur in einem Fall eine nachweisbare, sehr niedrige RMP-Konzentration gefunden werden, die unter der M.I.C. lag. Dieser Befund war zu erwarten, da das radioaktiv markierte Präparat nur einmal gegeben werden konnte, dazu die Organentnahme spätestens 3 bis 6 Stunden nach der Verabreichung des Präparates erfolgte und somit eine Diffusion in den tuberkulösen Käse noch nicht zu erwarten war. Auf Grund unserer Untersuchungen konnte erstmals nachgewiesen werden, daß auch bei stark eingeschränkter Nierenfunktion und sogar bei einer Patientin mit völlig fehlender Nierenfunktion auf Grund einer doppelseitigen Nephrektomie die biologische Halbwertszeit sowohl des unveränderten RMP als auch seiner Metaboliten nicht verlängert war und somit die biliäre Clearance die fehlende renale Clearance offensichtlich kompensiert. Die Konzentration des Präparates im Urin bei stark eingeschränkter Nierenfunktion ist erwartungsgemäß erheblich niedriger und zwar um mindestens eine Zehnerpotenz als bei Normalpatienten, jedoch liegen die Werte noch über der M.I.C. Bei den Patienten S/l und E/l (siehe Tabelle 3, S.38) lagen die Harnausscheidung des Medikamentes in 24 Stunden bei 2,8 bzw. 5,1% der verabreichten Gesamtdosis. Diese Werte liegen erwartungsgemäß entsprechend der verminderten Nierenfunktion erheblich niedriger als diejenigen Werte, die wir bei den Patienten mit normaler Nierenfunktion fanden, deren Ausscheidung in 24 Stunden zwischen lo und 2o% der Gesamtdosis lag. Auffällig war weiterhin bei 4 von 5 Patienten, die mit RMP

längere Zeit vorbehandelt wurden eine verminderte biologische Halbwertszeit. Auf Grund der nur geringen Zahl der Versuchpersonen scheint es uns nicht möglich, aus dieser Tatsache endgültige Schlüsse zu ziehen, und es müßten weitere Untersuchungen durchgeführt werden, um festzustellen, ob es nach länger dauernder Verabreichung des Medikamentes zu Änderungen der Pharmacokinetik kommt. Abschließend ist zu sagen, daß das Antituberkuloticum RMP bei jeder Form der Urogenitaltuberkulose, auch bei Patienten mit stärkst eingeschränkter Nierenfunktion unbedenklich und in voller Dosierung angewandt werden kann, und daß sowohl ausreichende Gewebs- als auch Plasma- und Urinspiegel des aktiven Wirkstoffes zu erwarten sind. Diese Aussage erscheint uns möglich auf Grund der von uns durchgeführten klinischen und experimentellen Untersuchungen.

Von wesentlicher Bedeutung bei der Behandlung der Urogenitaltuberkulose erscheint außerdem die Tatsache, daß das Präparat Rifampicin auch gegen unspezifische, insbesondere gram-negative Bakterien wirksam ist (MAESEN, 1968; PORPACZY, 197o), da bei der U.G.T. in etwa 5o% der Fälle (KÖNIG et al., 1967) eine unspezifische Mischinfektion vorliegt.

Zusammenfassung

Die klinische Studie über das Medikament Rifampicin (RMP) erfolgte von Oktober 1967 bis Februar 197o anhand eines Patientengutes von 9o Personen (59 männlich, Durchschnittsalter 47 Jahre; 31 weiblich, Durchschnittsalter 42 Jahre). Die Auswertung erfolgte nach Gruppeneinteilung:

1. Sofortige RMP-Monotherapie (6o Fälle, Dauer durchschnittlich 7 Wochen.)
2. Fortsetzung der RMP-Monotherapie mit einer zusätzlichen Kombinationstherapie (48 Fälle, Dauer durchschnittlich 6 1/2 Monate.)
3. Sofortige Kombinationsbehandlung mit RMP und anderen Tuberkulostatika (3o Fälle, Dauer durchschnittlich 9 Monate.)

Es wurde 6oo mg RMP morgens nüchtern per os verabreicht. Die meist angewandte Chemotherapiekombination bestand aus RMP Myambutol Ogostal (54%). Es wurde beobachtet: Differentialblutbild, Urinsediment, Leberfunktion mittels Serumtransaminasen und Bromthaleintest getrennt von vorher normalen und pathologischen Leberausgangswerten, Sensibilitätsminderungen bzw. eventuelle Resistenzminderungen oder Primärresistenzen des RMP, Ergebnisse der Kultur- und Tierversuche, die anhand von Urinsediment spezifisch auf Tbc angelegt wurden, sonstige Unverträglichkeiten. Bei erwiesenem Mißerfolg wurde der tuberkulöse Organbefall erläutert. In der Monotherapiegruppe ergab sich in 75,5% der Fälle eine völlige Negativierung des Urinsedimentes, Teilerfolg bei weiteren

9,4%, Mißerfolg unter dieser kurzen Monotherapiedauer bei 15,1% (Definition: Erfolg, Teilerfolg, Mißerfolg, Seite 19). Nach Weiterführung der tuberkulostatischen Therapie mit zusätzlicher Kombinationsbehandlung und in 21 Fällen mit zusätzlichen operativen Maßnahmen konnte in 89 von 9o Fällen eine anhaltende Negativierung erzielt werden. Eine fragliche Lebertoxizität war mit Sicherheit nicht auszuschließen, da bei 13 Patienten ein mäßiggradiger Anstieg der Serumtransaminasen auftrat (6 in Monotherapie, 7 in Kombinationstherapie), der aber unabhängig von der Nierenfunktion und auch unabhängig vom Leberfunktionsausgangswert war; jedoch auch bei 2o Patienten mit ausgangs erhöhten Serumtransaminasenwerten konnte in 16 Fällen im Verlauf der Behandlung eine deutliche Besserung (davon 3 Normalisierungen) verzeichnet werden. Bei 3% der Patienten traten Beschwerden von Seiten des Gastrointestinaltraktes auf, in keinem der Fälle aber mußte das Präparat abgesetzt werden. Bei 7 Patienten, die Resistenzen gegenüber fast allen klassischen Tuberkulostatika aufwiesen, wurden unter der RMP-Monotherapie 3 Negativierungen, bei den übrigen 4 Patienten wurde unter nachfolgender Kombinationstherapie mit RMP eine Tbc-Negativierung des Urins erreicht. In 8 aller 9o Fälle beobachteten wir eine Sensibilitätsminderung des RMP. Sonstige Nebenwirkungen des RMP waren unerheblich.

Die experimentelle Studie wurde mit radioaktiv markiertem H^3-(pip)-RMP, welches teils per os, teils intravenös vor

Operationen verabreicht wurde, anhand von 13 Patienten durchgeführt. Es wurden die Penetration des Medikamentes in das Nieren- und Uretergewebe, sowie der Gehalt des RMP in der Kavernenwand und im Kaverneninhalt bestimmt. Biologische Halbwertszeitbestimmungen wurden bei verschiedenen Graden der Nierenfunktionsstörungen (1 Fall bei doppelseitiger Nephrektomie) sowie bei eventuell eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt. Es konnten anhand des operativ gewonnenen Gewebes bei 13 Patienten mit U.G.T. Wirkstoffkonzentrationen, die weit über der M.I.C. lagen, im Plasma, Urin und Nierengewebe, Ureter und Kavernenwand nachgewiesen werden. Die Konzentrationen lagen sowohl im normalen als auch im tuberkulös veränderten Gewebe und in der Kavernenwand etwa gleich hoch. Im Kaverneninhalt konnte nur bei einem der 4 Fälle eine sehr niedrige RMP-Konzentration (o,3 mcg/ml) gefunden werden, die unterhalb der M.I.C. lag. Bei eingeschränkter oder gänzlich fehlender Nierenfunktion war sowohl die biologische Halbwertszeit des unveränderten RMP als auch seiner Metabolite nicht verlängert. Die Konzentration des Präparates im Urin bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion war ca. 1 Zehnerpotenz niedriger als bei Normalpatienten, jedoch lag der Wert noch über der M.I.C. Eine verminderte biologische Halbwertszeit fiel bei 4 von 5 Patienten, die mit RMP zwischen 5o und 136 Tagen vorbehandelt waren, auf. Ob nach länger dauernder Verabreichung des Medikamentes eine Änderung der Pharmakokinetik auftritt, kann auf Grund der geringen

untersuchten Patientenzahl nicht eindeutig festgestellt werden.

Literaturverzeichnis

1. ARIOLI, V., PALLANZA, R., FURESZ, S. and CARNITI, G.: Rifampicin: A New Rifamycin Arzneimittel-Forsch. 17 (1967) 523 - 529

2. CIBA AG BASEL: Persönliche Mitteilung der Fa. Ciba AG Basel vom 5. Mai 1969 Zeichen 21.1/Dr. WR/le (1969) Betrifft Versuchsreihe 125 Personen mit normaler Nierenfunktion. (T 50% 3,4 St.)

3. DADDI, G., CORNIA, G., GRASSI, C., PERNA, G. et SCAPAZZA, G.: Prime osservazioni sull attivita della rifampicina per via orale nelle tuberculozi polmonare cronica. Congr. Ital. Tisiol Milano 3 (1966) 531 - 532

4. FURESZ, S., SCOTTI, R., PALLANZA, R. and MAPELLI, E.: Rifampicin: A New Rifamycin Absorption, distribution and elimination in man. Arzneimittel-Forsch. 17 (1967) 534 - 537

5. GYSELEN, A.: Rifampicin in first treatment of advanced pulmonary tuberculosis. Postcongr. 6th Chemoth. Congr. Kyoto im Druck

6. HILL, Ch. A. St., and GOW, J. G.: Investigations into the isolation of Mycobacterium Tuberculosis from urine. Brit. J. Urol. 38 (1966) 163

7. HOFMANN, F.: Monotherapie chronischer Lungentuberkulosen mit Rimactan. Schweiz. Med. W.schr. 98, (1968) 1363 - 1367

8. KASPAR, M.C., und REGLI, J.: Rifampicin-Monotherapie bei chronischer, bazillärer Lungentuberkulose. 5th Int. Congr. Chemoth. Vienna 1967 5 783 - 784 Wien. Med. Akad.

9. KEBERLE, H., KRÜGER-THIEMER, E., SACKMANN, W., SCHMID, K. und SEYDEL, J.: Pharmakokinetische Untersuchungen an Rifampicin. 5th Int. Congr. Chemoth. Vienna 1967 5 157 - 16o Wien. Med. Akad.

1o. KEBERLE, H., SCHMID, K. and MEYER-BRUNDT, H.G.: The metabolic fate of Rimactane in the animal and in man. A. Sympos. Rimactane pub. by Ciba Limited Basle Switzerland (1968) 2o - 27

11. KÖNIG, K. und MAY, P.: Zur Diagnostik und Therapie der Urogenitaltuberkulose. Fortschr. Med. 85 (1967) 529

12. KRADOLFER, F.: Über eine neue Klasse von bakterizid wirkenden Antibiotika unter spez. Berücksichtigung von Rifampicin. Schweiz. Med. W.schr. 98, (1968) 622 - 627

13. MAESEN, F.: Resultats obtenus avec le Rimactan dans le traitement d'infections des voies respiratoires. A Sympos. Rimactane pub. by Ciba Limited Basle Switzerland (1968) 65 - 71

14. MEYER-BRUNOT, H.G., SCHMID, K. and KEBERLE, H.: Stoffwechsel und Pharmakokinetik von Rifampicin bei Tier und Mensch. 5th Int. Congr. Chemoth., Vienna 1 (1967) 763

15. NEWMANN, E.V., GILMAN, A. and PHILIPS, F.S.: The renal clearance of Thiosulfat in men Bull. John. Hopk. Hosp. 79, (1946) 229

16. PALLANZA, R., ARIOLI, V., FURESZ, S. and BOLZONI, G.: Rifampicin: A New Rifamycin Laboratory studies on the antituberculous activity. Arzneimittel-Forsch. 17 (1967) 529 - 534

17. PORPACZY, P.: Rifampicin in the treatment of chronic urinary tract infections with gram negativ bacteria. Proc. 6th Int. Congr. Chemoth. University Tokyo Press 1 (197o) 895

18. REIMERS, D.: Rifampicin bei schwerstkranken Lungentuberkulösen. Prax. Pneumol. 23 (1969) 322 - 33o

19. SPRING, P. und DETTLI, L.: Über die Pharmakokinetik des Rifampicin bei normaler und bei pathologischer veränderter Elimination. 5th Int. Congr. Chemoth. Vienna 1967. Nachtragsband Wien. Med. Akad. Wien 1967

2o. SPRING, P.: The pharmacokinetics of Rimactane in patients with impaired liver and kidney function. A Sympos. Rimactane pub. by Ciba Limited Basle Switzerland (1968) 33

21. VERBIST, L., GYSELEN, A., COSEMANS, J. and PRIGNOT, J.: Preluminary results with rifampicin in the treatment of multiresistant pulmonary tuberculosis in ten savage cases. 5th Int. Congr. of Chemoth. Vienna 2, (1967) 591 - 595, Wien. Med. Akad.

22. VIRCHOW, Chr. und FLEMMING, J.: Rifampicin als Tuberkulostatikum Deutsch. Med. W.schr. 92, (1967) 2217 - 222o

23. WALTER, A.M.-HEILMEYER, L.: Wirkungsbereich und Wirkungsweise. Antibiotikafiebel (1969) 581 Georg Thieme Verl. Stuttgart

Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei Herrn Priv.Doz.Dr.K.König bedanken, der mir das Thema zur Bearbeitung gab. Darüberhinaus fand ich in ihm jederzeit einen freundlichen und stets hilfsbereiten Berater in allen auftretenden Problemen. Er verschaffte mir zusätzlich während der Zeit meiner Arbeit direkten und umfassenden Einblick in das Fachgebiet der Urologie und verstand es durch Übertragen von Aufgaben in der Praxis meine Freude und Interesse für dieses Fachgebiet zu wecken.

Lebenslauf

Am 26. April 1943 wurde ich als Sohn des Arztes Dr. Peter Roth und seiner Ehefrau Johanna Dorothea geb. Rudloph während der Evakuierung in Ortenberg/Oberhessen geboren. Nach dem Kriege kehrten meine Eltern an die Saar zurück, wo ich ab 1949 vier Jahre die Volksschule und anschließend die Oberrealschule in Saarbrücken bis 1960 besuchte.

Ab Untersekunda war ich im Englischen Institut in Heidelberg und legte dort im März 1964 das Abitur ab.

Während des ganzen Medizinstudiums weilte ich an der Universität des Saarlandes in Saarbrücken/Homburg, wo ich 1965 das Vorphysikum, im Frühjahr 1968 das Physikum und 1971 das Medizinische Staatsexamen ablegte.

Im Jahre 1968 habe ich geheiratet. Mein Medizinalassistentenjahr beginne ich am 1. September 1971 auf der chirurgischen Abteilung des Krankenhauses Halberg, Brebach/Saarbrücken.